

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor/in: Univ.-Prof. Dr. med. Tom Lüdde

**Untersuchungen zur Monoklonalen Gammopathie unklarer
Signifikanz (MGUS) bei Morbus Gaucher**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Pascal Zielezinski

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. med. Markus Donner

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Hans-Jürgen Laws

Ich möchte diese Dissertation sowohl meinen Eltern Iris Zielezinski und Michael Zielezinski als auch meiner Frau Bianca Zielezinski und meinem Sohn Ben Zielezinski widmen. Sie standen mir in allen wichtigen Abschnitten meines Lebens mit großer Unterstützung zur Seite.

I Zusammenfassung

Der Morbus Gaucher, ausgelöst durch einen autosomal rezessiv vererbten genetischen Defekt des Enzyms β -Glucocerebrosidase, ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. Durch die seit 1991 verfügbare Behandlung mit einer Enzymersatztherapie hat sich die Prognose der Erkrankung in den letzten 20 Jahren verbessert. Im Langzeitverlauf treten jedoch auch unter Therapie vermehrt hämatologische Neoplasien und eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) auf.

In der vorliegenden Promotionsarbeit sollte der klinische Verlauf der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz bei M. Gaucher retrospektiv untersucht werden und mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer MGUS sowie für die Progression zu einem Plasmozytom analysiert werden. Ferner sollte erarbeitet werden, ob eine Behandlung des M. Gaucher mittels Enzymersatztherapie und ein günstiger Verlauf der Erkrankung das Risiko für die Entwicklung einer MGUS zu reduzieren vermag. Die Daten von 101 Patienten mit M. Gaucher (m = 47, w = 54) wurden in MGUS positive und MGUS negative Patienten gruppiert. Zehn Patienten dieser Kohorte entwickelten im Beobachtungszeitraum eine MGUS.

Es zeigte sich, dass Patienten mit M. Gaucher und MGUS im Durchschnitt signifikant fast 12 Jahre später die Diagnose M. Gaucher erhielten und bei Diagnosestellung einen signifikant höheren BMI ($25,8 \pm 3,6$ vs. $23,2 \pm 4,2$ kg/m²) aufwiesen als die Patienten mit M. Gaucher ohne MGUS. Die Enzymersatztherapie bei Patienten mit MGUS begann im Mittel 8 Jahre später (nicht signifikant). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu Therapiebeginn bezüglich des Blutbilds, der Aktivitätsparameter, der Elektrophorese, der Leberfunktionswerte sowie des Ausmaßes der Knochenmanifestation des M. Gaucher. Bei der vergleichenden Analyse der Verteilung der Genotypen zeigten M. Gaucher Patienten mit MGUS mit 55,6 % vermehrt die Mutation N370S/L444P und Patienten ohne MGUS mit 52,2 % die Mutation N370S/andere, der Unterschied in der Genotypverteilung war jedoch nicht statistisch signifikant. Im Zeitverlauf von fünf Jahren benötigten beide Gruppen eine signifikant niedrigere Medikamentendosis der Enzymersatztherapie als zu Beginn der Enzymersatztherapie. Die Abnahme der benötigten Medikamentendosis war zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigte sich, dass eine spätere Diagnose, auch ohne höhere Krankheitsaktivität einen möglichen Risikofaktor für die Entwicklung einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher darstellt. Der signifikant höhere BMI von 2,6 kg/m² der Patienten mit M. Gaucher und MGUS ist am ehesten als altersbedingt zu werten und kann nicht einer unterschiedlichen Krankheitsaktivität zugeschrieben werden. Hieraus wird geschlossen, dass für die Reduktion des Risikos einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher eine frühe Diagnosestellung und ein früher Therapiebeginn essenziell sind und eine spätere Diagnosestellung möglicherweise einen Risikofaktor für die Entwicklung einer MGUS darstellt. Weitere Risikofaktoren für Entwicklung einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher könnten möglicherweise durch Multicenterstudien mit höheren Patientenzahlen identifiziert werden.

II Abstract

Gaucher's disease is caused by an autosomal recessive genetic defect in the gene of the enzyme β -glucocerebrosidase and is known to be the most common lysosomal storage disease. The treatment with an enzyme replacement therapy has been available since 1991 and has improved the prognosis of the disease over the past 20 years. However, in the long term haematological neoplasms and monoclonal gammopathy of unclear significance (MGUS) do also occur under therapy.

The present doctoral thesis aimed to examine the clinical course of monoclonal gammopathy of unclear significance in Gaucher's disease retrospectively and analysed possible risk factors for the development of MGUS and the progression to a plasmacytoma. Furthermore, it should be investigated whether treatment of Gaucher's disease by enzyme replacement therapy and a favorable course of the disease can reduce the risk of developing MGUS. The data of 101 patients with Gaucher's disease (male = 47, female = 54) were grouped into MGUS positive and MGUS negative patients. Ten patients in this cohort developed MGUS during the observation period.

It was shown that patients with Gaucher disease and MGUS were diagnosed almost 12 years later with Gaucher disease and had a higher BMI ($25,8 \pm 3,6$ vs. $23,2 \pm 4,2$ kg /m²) at the time of diagnosis compared to patients with Gaucher disease without MGUS. Enzyme replacement therapy in patients with MGUS started 8 years later on average (not significant). There were no significant differences between the two groups at the start of therapy with regard to blood count, activity parameters, electrophoresis, liver function values and the extent of the bone manifestation of Gaucher disease. In the comparative analysis of the distribution of the genotypes, M. Gaucher patients with MGUS (55.6%) had an increased number of mutation N370S/L444P and patients without MGUS (52.2%) had an increased number of mutation N370S/others, but the difference in genotype distribution was not statistically significant. Over the course of five years, both groups required a significant lower dose of enzyme replacement therapy than in the beginning of enzyme replacement therapy. The decrease of the required dose of enzyme replacement therapy was not significant between the groups.

In summary, it was shown that a later diagnosis, even without increased disease activity, represents a risk factor for the development of MGUS in patients with Gaucher disease. The significant higher BMI of 2.6 kg/m² in patients with Gaucher disease and MGUS is most likely to be assessed as age-related and cannot be attributed to different disease activity. We conclude that early diagnosis and an early start of therapy are essential to reduce the risk of development of MGUS in patients with Gaucher disease. Thus, a later diagnosis is a risk factor for the development of MGUS. Additional risk factors for developing MGUS in patients with Gaucher disease can possibly be identified through multicenter studies with larger patient numbers.

III Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Konversionsenzym
AP	Alkalische Phosphatase
AMYL	Amylase
BMI	Body-Mass Index
CHE	Cholinesterase
CK	Kreatin-Kinase
CK-MB	Kreatin-Kinase Muscle-Brain-type
DGS	Düsseldorfer Gaucher Score
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
g/dl	Gramm pro Deziliter
HST	Harnstoff
HBDH	Alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
IE/kg KG/2 Wochen	Internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro 2 Wochen
i.v.	intravenös
kg/m²	Körpergewicht (kg) : Körpergröße ² (m ²)
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LIP	Lipase
M. Gaucher	Morbus Gaucher
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mol/ml/h	Stoffmenge pro Milliliter pro Stunde
n	Anzahl
N/A	nicht verfügbar
p-Wert	Signifikanzwert
SD	empirische Standardabweichung
U/l	Unit pro Liter
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter

IV Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition und Historie des Morbus Gaucher	1
1.2 Nosologie des Morbus Gaucher	3
1.2.1 Klassifikation und Klinik	3
1.2.2 Epidemiologie	5
1.2.3 Ätiologie und Pathogenese	6
1.2.4 Symptomatologie	8
1.2.5 Labordiagnostik	10
1.2.6 Klassifikationen zur Einteilung des Schweregrades	11
1.2.7 Diagnose	11
1.2.8 Therapie	12
1.2.9 Prognose	16
1.3 Fragestellung und Studienziel der vorliegenden Untersuchung	17
2. Material und Methoden	18
2.1 Patientenangaben	18
2.2 Ethikvotum	18
2.3 Zeitraum der retrospektiven Analyse	18
2.4 Herkunft der Patientendaten	18
2.5 Gruppierung der Patienten	20
2.6 Knochenbefallstypen	20
2.7 Untersuchte Parameter	22
2.8 Statistische Analyse	24
3. Ergebnisse	27
3.1 Demographische und anamnestische Daten	27
3.2 Laborbefunde bei Therapiebeginn	30

3.3	Knochenbefunde bei Beginn der Enzyersatztherapie	32
3.4	Dosierung der Enzyersatztherapie im Zeitverlauf	34
3.5	Klinische und laborchemische Parameter im Zeitverlauf	37
3.6	Genotypverteilung.....	39
4.	Diskussion und Schlussfolgerungen	40
5.	Literatur- und Quellenverzeichnis	47

1. Einleitung

1.1 Definition und Historie des Morbus Gaucher

Phillip Charles Ernest Gaucher (1854 - 1918), ein französischer Dermatologe, beschrieb erstmals 1882 als Medizinstudent eine 32-jährige Patientin, deren Milz vergrößert war. In der histopathologischen Untersuchung, entdeckte er, große, bis dahin noch unbekannte Zellen, bei denen er ein Epitheliom der Milz vermutete, welches nicht durch eine Leukämie bedingt war (1).

In den folgenden Jahren wurden weitere Patientenfälle beschrieben.

1905 führte N. Brill erstmals den Begriff „*Gaucher's Disease*“ ein (2).

Beim Morbus Gaucher handelt es sich um eine genetische, autosomal – rezessiv vererbte Erkrankung mit Beteiligung von Milz, Leber, Lunge, Knochenmark und Lymphknoten (2). M. Gaucher ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit (3), bei der es durch eine verminderte Aktivität des lysosomalen Enzyms Glukozerebrosidase zu einer Störung beim Abbau der Lipidsubstanz Glukozerebrosid kommt (4, 5). Daraus resultiert eine Akkumulation von Glukozerebrosiden in den Lysosomen von Monozyten und Makrophagen, welche als „Gaucher-Zellen“ bezeichnet werden (6).

1927 wurden in Frankreich zum ersten Mal Kinder mit M. Gaucher und neurologischen Symptomen beschrieben. Bei diesen Kindern führte eine progrediente Neurodegeneration vor dem Erreichen des dritten Lebensjahres zum Tod (7). 1934 wurde dann aufgedeckt, dass es sich bei der Zusammensetzung des Speichermaterials hauptsächlich um Glukozerebrosid handelt (8). 1965 wurde erstmals das Enzym Glukozerebrosidase gefunden, welches bei Gaucher Patienten einen Defekt aufweist, und zu einer Abnahme der enzymatischen Aktivität führt (5). 1981 wurde das kodierende Gen für das Enzym auf dem langen Arm des Chromosoms 1 (1q21 – q31) lokalisiert (9).

Im Jahre 1973 gelang es erstmals, die Glukozerebrosidase aus der humanen Plazenta in kleinen Mengen zu isolieren und in einer gereinigten Form einem

Kind zu infundieren (10, 11). Seit 1977 kann Glukozeribrosidase in großen Mengen aus der menschlichen Plazenta isoliert werden (12). Die Wirkung des nativen unmodifizierten Enzyms war allerdings gering (13), weil es von vielen Zellen gleichmäßig aufgenommen wird, sodass relativ wenig in die Makrophagen gelangt, in denen das Glukozerebrosid hauptsächlich gespeichert wird (14, 15). Damit Glukozeribrosidase effektiv in die Makrophagen aufgenommen werden kann, mussten erst biochemisch mittels Sialidasen, Galaktosidasen und N - Azetylglucosaminidase endständige Mannose-Phosphat-Reste freigelegt werden (16, 17). Die Wirksamkeit dieses modifizierten Enzyms wurde schließlich in einer klinischen Studie mit 12 Patienten nachgewiesen und führte zu dem Produkt Alglucerase (Ceredase) (18). Die gentechnische Herstellung von Glukozeribrosidase wird seit Mitte der neunziger Jahre durchgeführt (19). Das Präparat ist unter den Namen Imiglucerase (Cerezyme) zugelassen. Das im Jahre 2010 zugelassene und mittels Genaktivierungstechnik in einer menschlichen Zelllinie gewonnene Velaglucerase (VPRIV) ist eine weitere gentechnisch hergestellte Glukozeribrosidase zur Behandlung des Typ 1 Gaucher (20).

Andere Therapieansätze versuchen die Synthese von Glukozerebrosid durch Substratinhibitoren zu hemmen. Im Jahre 2000 wurde zum ersten Mal gezeigt, dass der orale Substratinhibitor N-Butyl-Deoxynojirimycin (Miglustat) eine klinische Wirkung besitzt (21). Die Substanz wurde 2002 zur Behandlung des leichten bis mittelschweren Gaucher Typ 1 Formen bei Erwachsenen zugelassen, wenn bei ihnen keine Enzymersatztherapie zum Einsatz kommen kann (22). Ein weiterer Substratinhibitor (Eliglustat) zeigte eine gute Wirkung mit wenig Nebenwirkungen (23–26).

Die Enzymersatztherapie ist bis heute der Goldstandard für die nicht-neuropathische und die chronisch neuropathische Verlaufsform des M. Gaucher. Beim M. Gaucher sind verschiedene Parameter im Plasma in charakteristischer Weise erhöht bzw. erniedrigt und können somit als biochemische Marker für die Aktivität der Erkrankung dienen (27–30). 1994 wurde das Enzym Chitotriosidase entdeckt, dessen Konzentration mit der Gesamtmenge des gespeicherten

Glukozerebrosids korreliert und deswegen als empfindlicher Verlaufsparemeter genutzt werden kann (31).

1.2 Nosologie des Morbus Gaucher

1.2.1 Klassifikation und Klinik

Eine ältere Klassifikation des M. Gaucher unterscheidet einen Typ 1 (adulte oder viszerale nicht neuropathische Form), Typ 2 (akute infantile neuropathische Form) und Typ 3 (subakut juvenile neuropathische Form) (27). Mittlerweile sind viele gemischte klinische Verläufe bekannt und deshalb wird der M. Gaucher heute in eine nicht-neuropathische Verlaufsform sowie in eine akute oder chronische neuropathische Verlaufsform eingeteilt (22, 32).

Der **nicht-neuropathische Morbus Gaucher** tritt mit einer Prävalenz von 1:30.000–1:40.000 in der Weltbevölkerung auf und ist mit 90 - 95 % die häufigste Ausprägung der Erkrankung (33). Bei Ashkenazi-Juden kommt die Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:1000 gehäuft vor (33). Die Erkrankung ist durch einen chronischen Krankheitsverlauf und fehlende primäre neurologische Symptome gekennzeichnet (32, 34). Der Erkrankungsbeginn ist in jedem Lebensalter möglich (32). Klinisch zeigen sich unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit (34–36), Adynamie (35), Asthenie (34), Bauchschmerzen (34, 36, 37), Infektanfälligkeit (35), erhöhte Blutungsneigung bzw. Blutergussneigung (34–36) und Knochenschmerzen (34–36), die sich durch die zunehmenden Ablagerungen von Glukozerebrosid in Makrophagen der verschiedenen Organe und ihre daraus entstehenden Komplikationen erklären. Zu den häufigsten Befunden zählen eine Hepatosplenomegalie, Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und osteologische Manifestationen (32, 34, 37, 38). Eine ossäre Krankheitsausprägung bei Patienten mit nicht-neuropathischem M. Gaucher gibt es in 75% der Erkrankung (34).

Akute oder chronische Knochenschmerzen, pathologische Frakturen und subchondraler Gelenkkollaps mit sekundärer degenerativer Arthritis, sind oft die

belastendsten Komplikationen des nicht-neuropathischen M. Gaucher (39–41). Bei älteren Erwachsenen kommt es häufig zu gelben oder braunen Pigmentierungen der Haut (37, 42) und zu braunen Verfärbungen, sogenannten Pingueculae der Bindehaut (4, 43). Obwohl Patienten mit nicht-neuropathischen M. Gaucher keine primären neurologischen Symptome aufweisen, können neurologische Komplikationen als Folge von Knochenmanifestationen auftreten (44). Außerdem besteht ein gehäuftes Auftreten von monoklonalen Gammopathien (45, 46) und malignen Erkrankungen, z. B. dem multiplem Myelom (47–50), Lymphomen (47–51) und Leberzellkarzinomen (48, 49, 52). Eine weitere Komplikation bei älteren Gaucherpatienten ist die pulmonale Hypertension, wobei wohl eine vorangegangene Splenektomie das Risiko erhöht (53). Jüngere Patienten sind meist minderwüchsig und dystroph (22, 54–56). Die im Laufe der Erkrankung zunehmende Thrombopenie und sekundäre Störung der plasmatischen Gerinnung führen zu einer verstärkten Blutungsneigung und Blutergüssen (38).

Der **akute neuropathische Typ** ist die schwerste Variante des M. Gaucher, gekennzeichnet durch schwere neurologische Komplikationen mit fortschreitender Beteiligung des ZNS (32). Er hat eine sehr niedrige Inzidenz (Weltweit < 1:100.000) (22, 33).

Im Gegensatz zum chronischen neuropathischen Typ beginnt bei den meisten Patienten mit akutem neuropathischen M. Gaucher die Symptomatik schon bei der Geburt (32). Allgemeine Symptome sind eine leichte bis mittlere Hepatosplenomegalie und pulmonale Infiltrationen mit Infektionen der Atemwege (32, 57). Als erste klinische Auffälligkeit zeigt sich meist der bilaterale Strabismus oder die horizontale Blickparese (32).

Ernährungsschwierigkeiten und Gedeihstörungen zeigen sich ab dem zweiten Lebensmonat (22). Des Weiteren kommt es zu einer zentralnervösen Symptomatik mit Spastik, Dysphagie, Stridor und Augenmuskellähmungen und in der terminalen Phase zeigen sich meist eine schwere Kachexie, Gelenkkontrakturen und therapieresistente Infektionen (22). Der Tod tritt innerhalb von 24-36 Monaten ein (32). Eine kongenitale Form, die durch einen schweren Hydrops fetalis gekennzeichnet ist (58) und eine neonatale Form, die

mit dem Leben nicht vereinbar ist, sind ebenfalls bekannt (59). Klinisch kann sich auch eine Ichthyosis der Haut zeigen (60, 61).

Der **chronisch neuropathische Typ** zeigt einen späteren Krankheitsbeginn und eine weniger schwere und variabelere Beteiligung des ZNS als die akute neuropathische Form (32). Genaue Daten sind nicht bekannt, aber er tritt wahrscheinlich in weniger als 1:100.000 der Weltbevölkerung auf (32). Erste klinische Symptome beginnen meist in der ersten Lebensdekade (ca. 70% der Fälle im zweiten bis dritten Lebensjahr) (22). Es zeigen sich unklare Fieberschübe, eine vermehrte Blutungsneigung und abdominelle Beschwerden, bedingt durch eine Hepatosplenomegalie aus (22). Durch die Infiltration des Knochenmarks kommt es zu einer Panzytopenie, die durch die Splenomegalie und der damit verbundenen Steigerung der funktionellen Kapazität der Milz noch verstärkt wird (22). Die zerebralen Symptome zeigen sich oft ähnlich wie bei der akuten neuropathischen Form als Störungen der Augenbeweglichkeit (62). Die horizontale supranukleäre Blickparese (32, 62, 63), geistige Retardierung (32), Extremitätensteifigkeit (32), Choreoathetosen (32) und Myoklonien (32, 64) sind weitere Symptome. Myoklonien sind prognostisch ungünstig und können in eine Enzephalopathie münden (64).

Hauptsächlich wurde die chronisch neuropathische Variante, als sogenannter norrbottnischer Typ, bei Familien in Schweden beobachtet (65–67). Es gibt jedoch erhebliche phänotypische Unterschiede unter den norrbottnischen Patienten, obwohl sie die gleiche Mutation aufweisen (32, 68–70).

1.2.2 Epidemiologie

Der M. Gaucher ist panethnisch (32) und seine Prävalenz weltweit beträgt etwa 1:57.000 Personen (3). Viel häufiger kommt er bei den Ashkenazi – Juden vor (71, 72). Die Prävalenz in dieser ethnischen Gruppe beträgt ca. 1:1000 (33). Der nicht-neuropathische Typ ist mit einer Prävalenz von 1:30.000 – 1:40.000 (33) der häufigste Typ (32), die neuropathischen Formen weisen eine Prävalenz von 1:100.000 auf (33). Mehr als 100 Mutationen bei Gaucher - Patienten sind bis heute bekannt, wobei nur N370S (1226G), 84GG, L444P (1448C) und IVS2 + 1,

D409H (1342C), R496H (1604A) und F213I (754T) signifikant gehäuft in verschiedenen Populationen auftreten (73–77). Die phänotypischen Merkmale sowie die Mutationen des M. Gaucher unterscheiden sich in den unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen. Bei den Ashkenazi – Juden kommt fast ausschließlich der nicht – neuropathische M. Gaucher vorrangig mit den Genotypen N370S (71–73, 78) und 84GG vor (71, 73, 78), wobei homozygote N370S Mutationen einen eher milden Verlauf aufweisen (71–73, 78) und Kombinationen aus N370S/L444P und 84GG eine relativ schwere nicht - neuropathische Verlaufsform mit frühem Krankheitsbeginn auslösen können (73, 78). In Nordschweden wiederum wurde gehäuft der chronisch neuropathische Typ, als sogenannter norrbottnischer Typ mit homozygoter Mutation L444P gefunden (67, 79). In der kaukasischen, nicht-jüdischen Population sind die Mutationen N370S und L444P am häufigsten, wobei das Vorhandensein der N370S Mutation häufig mit der nicht – neuropathischen Verlaufsform einhergeht und es bei homozygoten L444P Mutationen oft zum neuropathischem Typ des M. Gaucher kommt (73, 80–82).

Bei Asiaten wurde die N370S Mutation bei der nicht-neuropathischen Form des M. Gaucher bisher nicht beschrieben (80), allerdings wurden F213I Mutationen bei Japanern (74), G46E Mutationen bei Koreanern, sowie N188S Mutationen bei Koreanern und Taiwanesen (83) bei verschiedenen Typen des M. Gaucher gefunden. Die D409H Mutation wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen und allen drei Typen des M. Gaucher gefunden (75, 84, 85). Fälle mit D409H Homozygotie zeigten eine okulomotorische Apraxie, Herzklappenverkalkungen und Hornhauttrübungen und nur eine milde Hepatosplenomegalie (84, 85).

1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Der M. Gaucher ist eine der häufigsten Glykolipidspeicherkrankheiten (3), verursacht durch eine autosomal – rezessiv vererbte Mutation (2) und der daraus resultierenden verminderten Aktivität des lysosomalen Enzyms Beta – Glukozerebrosidase (4, 5), welche zur Akkumulation des Substrats Glukozerebrosid in den Zellen des Makrophagen-Monozyten-Systems führt (6). In seltenen Fällen kann die Aktivität der Glukozerebrosidase trotz typischer

Symptomatik eines M. Gaucher und Labordiagnostik normal sein, was auf eine Defizienz des Proteins Saposin C hinweist, welches für die biochemische Aktivierung der Glukozerebrosidase erforderlich ist (86). Das Enzym Beta – Glukozerebrosidase wirkt bei der Spaltung von Glykosphingolipiden mit, die am Aufbau von Zellmembranen beteiligt sind (87, 88). Ist dieser Vorgang gestört, kann Glukozerebrosid nicht in Glukose und Ceramid gespalten werden und wird hauptsächlich in Makrophagen gespeichert (5, 6, 87, 88), welche maßgeblich an dem Abbau von Erythrozyten und Leukozyten beteiligt sind, deren Zellmembranen reich an Glykosphingolipiden sind (88). Die lipidbeladenen Makrophagen, auch Gaucher - Zellen genannt (6), sind vor allem in der Leber, Milz, Knochenmark und in der Lunge vorhanden und daher stellen diese Organe Prädilektionsstellen für den M. Gaucher dar (88).

Die Glukozerebrosidkonzentration in der Milz, Leber und Knochenmark kann hohe Ausmaße annehmen (89), aber der Anstieg der Plasmakonzentration von Glukozerebrosid ist weit weniger stark ausgeprägt (90, 91). Es wurde auch gezeigt, dass andere Substanzen im Plasma und Gewebe von Gaucher-Patienten erhöht sind. Hierzu zählen die saure Phosphatase, Ferritin, Angiotensin-Converting-Enzym und die Chitotriosidase (28–30). Die Chitotriosidase wird in den Gaucher – Zellen produziert und ist bei symptomatischen Patienten bis auf das 100-fache bis 1000-fache des (medianen) Normalwerts erhöht, während asymptotische Gaucher-Patienten keine oder nur eine geringe Zunahme zeigen (31). Sie ist daher ein guter Marker zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und der Therapie (28, 31, 92).

Da das Vorliegen von Gaucher – Zellen und deren Infiltration der verschiedenen Organe die klinische Ausprägung des M. Gaucher nicht alleine erklären kann, wird eine Aktivierung von Makrophagen durch das akkumulierte Glukozerebrosid vermutet, wodurch es zur Freisetzung von Zytokinen und lysosomalen Proteinen kommt (93–96). Im Tiermodell, mit Glukozerebrosidase - defizienten Mäusen zeigte sich eine Entzündungszellinfiltration in verschiedenen Organen, Lymphadenopathie, erhöhte Expression von TNF-alpha und IL-1 beta und eine B-Zell Proliferation sowie erhöhte Serum-IgG-Spiegel (97). Diese Phänomene könnten die erhöhte Inzidenz von monoklonalen Gammopathien (45, 46) und malignen Erkrankungen, wie dem Multiplen Myelom (47–50), Lymphomen (47–51) und Leberzellkarzinomen (48, 49, 52) bei Patienten mit M. Gaucher erklären.

Bei den neuropathischen Formen des M. Gaucher, sind die pathogenetischen Vorgänge bisher weitestgehend ungeklärt und die klare Korrelation zwischen der Einlagerung von Glukozerebrosid und der neuronalen Schädigung fehlt (22). Im Vergleich mit anderen Lipidosen findet sich kaum Speichermaterial im zentralen Nervensystem (98) und nur selten wird eine intraneuronale Ablagerung von Glukozerebrosid gefunden (67).

1.2.4 Symptomatologie

Bei der nicht – neuropathischen Verlaufsform zeigen sich zu Beginn der Erkrankung unspezifische Beschwerden wie Abgeschlagenheit (34–36), Adynamie (35), Asthenie (34), Bauchschmerzen (34, 36, 37), Infektanfälligkeit (35), erhöhte Blutungsneigung mit vermehrter Hämatombildung (34–36) und Knochenschmerzen (34–36), die sich durch die zunehmenden Ablagerungen von Gaucher-Zellen in den verschiedenen Organen erklären. Die Beschwerden sind so unspezifisch, dass eine Diagnose des M. Gaucher zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung sehr schwierig ist. Die Hepatosplenomegalie ist bei der körperlichen Untersuchung in der Regel der auffälligste Befund, wobei die Größe der Milz bis auf das 20-fache und die Größe der Leber auf das 1,5- bis 2,5-fache erhöht ist (23, 29, 99, 100). Die Hepatosplenomegalie kann mit Oberbauchbeschwerden und einem relativ schnellen Sättigungsgefühl (100) einhergehen. Eine Leberinsuffizienz oder eine Leberzirrhose entwickeln sich daraus aber nur selten (4, 101).

Einen Knochenbefall gibt es in 75% der Fälle bei M. Gaucher (34) und die daraus resultierenden Knochen- und Gelenkveränderungen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten mit nicht - neuropathischer Verlaufsform enorm (39–41). Zu den Skelettmanifestationen zählen Osteopenie, Erlenmeyer-Kolben-Deformität, Knochennekrosen, Knochenkrisen, Knochenschmerzen und Knochenfrakturen (34, 39–41), sowie Wachstumsverzögerungen im Kindesalter (54–56). Einige Studien haben gezeigt, dass selten auch die Kieferknochen betroffen sind, wobei der Unterkieferknochen häufiger betroffen ist als der Oberkieferknochen (102–105). Es zeigen sich hier radiologisch im Orthopantomogramm radioluzente pseudozystische und wabenförmige

Läsionen, wobei im Unterkiefer meist der Bereich der Prämolaren und Molaren und im Oberkiefer meist der Bereich der Eckzähne und Prämolaren betroffen ist (102–104, 106). Selbst bei radiologischen Anzeichen für eine Wurzelresorption kann der Prozess relativ gutartig sein und sich spontan zurückbilden (102). Auf die dentale Gesundheit scheint der M. Gaucher aber keine schlechten Auswirkungen zu haben. Im Gegenteil, bescheinigt eine Studie sogar den M. Gaucher - Patienten eine höhere Mundgesundheit als dem Durchschnitt der Bevölkerung (107). Dies liegt vermutlich aber daran, dass sich Gaucher - Patienten ihrer Erkrankung und dem damit verbundenen Infektions – und Blutungsrisiko bewusst sind und deswegen mehr für ihre Mundgesundheit tun als der allgemeine Durchschnitt der Bevölkerung (107).

Seltener kommt es zur pulmonalen Hypertonie mit Belastungsdyspnoe (53), okulären Störungen (108, 109), oder Pigmentierungen der Haut (42). Auch wenn Lungenkomplikationen selten sind, kann sich die pulmonale Hypertonie selbst unter Therapie weiter verschlechtern (53, 110). Bei älteren Erwachsenen kommt es häufig zu braunen Verfärbungen, sogenannten Pingueculae der Bindehaut, die einer Degeneration der Cornealfasern entsprechen (4, 43). Sehr seltene schwere Glaskörpertrübungen sind meistens nach Beginn der Enzyersatztherapie reversibel (111). Kinder sind häufig von Knochenschmerzen mit Gedeihstörungen betroffen (54), wobei das Wachstum in den ersten 2 Jahren noch normal erscheint, sich dann aber in den darauffolgenden Jahren deutlich verzögert (55, 56). Ein Teil der Patienten, die vor Einführung der Enzyersatztherapie diagnostiziert wurden, sind splenektomiert (99, 112). Durch die skelettale Beteiligung haben viele Patienten im Laufe ihres Lebens gehäuft Behandlungen des Skelettsystems erfahren (39, 40, 113, 114). Monoklonale Gammopathien (45, 46) und malignen Tumoren, wie Multiple Myelome (47–50), Lymphome (47–51) und Leberzellkarzinome (48, 49, 52) treten beim M. Gaucher gehäuft auf. Sogenannte Gaucherome, tumorzellartige Ansammlungen von Gaucherzellen, sind meist in den parenchymatösen Organen wie der Leber, Knochenmark oder auch Glaskörper zu finden (115). Die neuronopathischen Verlaufsformen des M. Gaucher zeigen zusätzlich neurologische Symptome wie eine horizontale supranukleäre Blickparese (32, 62, 63), geistige Retardierung (32), Spastik (32), Choreoathetosen (32) und Myoklonien (32, 64).

1.2.5 Labordiagnostik

In der hämatologischen Diagnostik zeigt sich bei ausgeprägter Hepatosplenomegalie meist eine Panzytopenie (22). Bei leichteren Formen fehlt häufig eine Leukozytopenie, jedoch findet sich eine milde Anämie und Thrombozytopenie (22). Auch bei nur leicht erniedrigten Thrombozytenzahlen kann es schon zur erhöhten Blutungsneigung kommen, da Störungen des plasmatischen Gerinnungssystems sowie Thrombozytopathien vorhanden sein können (116–118). Einige Gaucher-Patienten haben Erhöhungen der Transaminasen und auch der Cholestaseparameter (alkalische Phosphatase und Gamma-GT), die unter Therapie meist rückläufig sind (119). Bleibt der M. Gaucher unbehandelt kommt es zu einer Erniedrigung der leberprotektiven Aminosäure Taurin, die aber unter Therapie wieder normale Werte erreicht (120). Ferritin, ACE und saure Phosphatase sind bei Gaucher – Patienten in der Regel deutlich erhöht und korrelieren positiv mit der Aktivität der Erkrankung (28–30). Die Chitotriosidase ist bei Patienten mit M. Gaucher oft um das 100- bis 1000-fache der Norm erhöht (31). Da die Chitotriosidase mit der Gesamtmenge an Glukozerebrosid korreliert, wird sie gut für die Therapiekontrolle und klinische Verlaufskontrolle eingesetzt (28, 31, 92). In 5 % der Fälle liegt ein Defekt im Chitotriosidase-Gen vor, wodurch die Chitotriosidasewerte trotz unbehandeltem M. Gaucher nicht erhöht sind (22). In so einem Fall eignen sich dann besonders gut neuere Biomarker wie PARC, CCL-18 (121), sowie MIP-1alpha und MIP-1beta (122, 123).

Bei einem pathologischen Elektrophoresebefund sollte zusätzlich eine Immunfixation durchgeführt werden, da beim M. Gaucher vermehrt hämatologische Neoplasien und monoklonale Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) vorkommen (45, 46, 49, 124–126).

1.2.6 Klassifikationen zur Einteilung des Schweregrades

Eine allgemein anerkannte Klassifikation des Schweregrades beim M. Gaucher existiert bis heute nicht (22). In einer Reihe von Studien findet der von Zimran et al. vorgeschlagene Severity Score Index Verwendung (78, 127–130). Beim neueren GD1-DS3-Score wird allerdings die Knochenbeteiligung angemessener mit einbezogen und er besitzt eine gute Verlässlichkeit und Validität (131). Will man nur die Schwere des Knochenbefalls quantifizieren, wird meist der Düsseldorf Gaucher Score (132, 133) zusammen mit der Morphologie des Knochenmarksbefalls (132, 133) oder der Bone Marrow Burden Score (132, 134) verwendet. Ein Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp und somit der Schwere der Erkrankung existiert, wobei Patienten mit homozygoter N370S Mutation einen eher milden Verlauf aufweisen (71–73, 78) und die Heterozygotie aus N370S/L444P und N370S/84GG eine relativ schwere nicht - neuropathische Verlaufsform mit früheren Krankheitsbeginn auslösen können (73, 78). Außerdem ist das Vorhandensein des N370S Genotyps häufig mit der nicht – neuropathischen Verlaufsform assoziiert, während bei homozygoten L444P Mutationen es oft zum neuropathischem Typ des M. Gaucher kommt (73, 80–82). Auch durch das Ausmaß der Veränderung der Biomarker wie saure Phosphatase, Ferritin, Angiotensin-Converting-Enzym und der Chitotriosidase (28–31), oder der neueren Biomarker wie PARC, CCL-18 (121), sowie MIP-1alpha und MIP-1beta (122, 123) kann man Rückschlüsse auf den Schweregrad des M. Gaucher ziehen. Allerdings können weder der Genotyp noch die Biomarker den Schweregrad bzw. die Prognose der Erkrankung genau vorhersagen (22).

1.2.7 Diagnose

Ist bei der direkten Messung der beta-Glukozerebrosidase in Leukozyten aus EDTA – oder Heparin-Blut, oder bei Leukozytopenie aus kultivierten Fibroblasten die beta-Glukozerebrosidase-Aktivität erniedrigt und zeigt sich gleichzeitig das typische klinische Bild des M. Gaucher, ist die Diagnose gesichert, sodass histologische Untersuchungen nicht erforderlich sind (22, 135). Das Vorhandensein von Gaucherzellen in der Knochenmarkbiopsie lässt keine

eindeutige Diagnose zu, da histologisch ähnliche Zellen auch in anderen Erkrankungen vorkommen (22, 136). Während der Schwangerschaft ist eine genetische Diagnose durch die Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie möglich, allerdings nur bei positiver Familienanamnese sinnvoll (22, 135). Es muss auch daran gedacht werden, dass in seltenen Fällen die Aktivität der Glukozerebrosidase trotz typischer Symptomatik und Labordiagnostik eines M. Gaucher normal sein kann. Dies weist auf eine Defizienz des Proteins Saposin C hin, welches für die biochemische Aktivierung der Glukozerebrosidase erforderlich ist (86).

1.2.8 Therapie

Ziel der Therapie bei M. Gaucher ist es, die Lebensqualität, die geistige und körperliche Entwicklung, die Leistungsfähigkeit, Mobilität und das Blutbild sowie extraabdominelle Organmanifestationen zu verbessern oder sogar zu normalisieren (22). Eine rückläufige Hepatosplenomegalie, Schmerzfreiheit, sowie das Verhindern von Knochenkomplikationen und Invalidisierungen sind weitere Therapieziele (22). 1991 wurde die Wirksamkeit der intravenösen Gabe der modifizierten Glukozerebrosidase bewiesen. Diese Enzymersatztherapie steht seitdem als Goldstandard in der Therapie des M. Gaucher zur Verfügung (18). 1995 ersetzte man das aus der menschlichen Plazenta gewonnene Präparat Alglucerase (Ceredase) durch das gentechnisch hergestellte Enzym Imiglucerase (Cerezyme), welches genauso wirksam war (19) und kein potentielles Infektionsrisiko besitzt (135).

Beim **nicht-neuropathischen Morbus Gaucher** kommt es schon wenige Wochen nach Behandlungsbeginn zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität (137–140). Die Hämoglobinkonzentration verbessert sich bei vielen anämischen Patienten innerhalb von 6 bis 12 Monaten (112).

Bei thrombozytopenischen Patienten mit intakter Milz kommt es innerhalb von 2 Jahren zu einer signifikanten Verbesserung der Thrombozytenzahl, danach verbessern sich die Thrombozytenzahlen nur langsam (112). Bei splenektomierten Patienten können die Thrombozytenzahlen sogar nach 6 bis 12

Monaten wieder auf Normalwerte steigen (112). Vier bis sechs Monate nach Therapiebeginn wird bei vielen Patienten eine rückläufige Leber- und Milzgröße beobachtet (112). Die größte Reduktion der Leber- und Milzgröße wird nach 24 Monaten erreicht und es kommt dann nur langsam zur weiteren Reduktion der Organgrößen (112). Bei Kindern kommt es ohne Therapie zu erheblichen Wachstumsstörungen, die nach der Gabe einer adäquaten Enzyersatztherapie aber deutlich rückläufig sind (55). Bei den Knochenveränderungen dauert es in den meisten Fällen zwei bis drei Jahre, um Verbesserungen der Knochenstruktur in der Magnet Resonanz Tomographie nachweisen zu können (141). Die Rekonversion des Fettmarks beginnt nach etwa einem Jahr (133, 142). Knochenschmerzen sind nach zwei Jahren Enzyersatztherapie bei 54 % der Patienten erheblich gebessert und Knochenkrisen kommen bei 94 % der Patienten nicht mehr vor (112). Bei Lungenbeteiligung und pulmonaler Hypertonie ist die Wirkung der Enzyersatztherapie bisher nur wenig untersucht und nicht klar definiert (22). Man geht davon aus, dass das Enzym die Makrophagen der Lunge schlechter erreicht, als in anderen Organen (22, 53, 143).

Beim **akuten neuropathischen Morbus Gaucher** kann eine Enzyersatztherapie zur Milderung von viszeralen Komplikationen und Blutbildveränderungen beitragen, eine Änderung an den neurologischen Komplikationen und am frühen letalen Ausgang der Erkrankung bewirkt sie allerdings nichts (135, 144).

Beim **chronisch – neuropathischen Morbus Gaucher** sind Morbidität und Mortalität der Erkrankung vor allem durch die hämatologischen, viszeralen und ossären Symptome bestimmt (145). Es ist bewiesen, dass eine Enzyersatztherapie mit Imiglucerase zu einer Besserung dieser extra-neurologischen Komplikationen führt (145, 146). Deswegen wurde 2003 die Enzyersatztherapie zur Behandlung der nicht-neurologischen Symptome beim chronisch - neuropathischen M. Gaucher zugelassen (22). Besonders sprechen Patienten im ersten oder zweiten Lebensjahr auf die Enzyersatztherapie an (146). Die Wirksamkeit der Enzyersatztherapie auf

die neurologischen Symptome scheint nicht gegeben, allerdings fehlen kontrollierte Studien (147, 148). Man geht davon aus, dass zu wenig des zugeführten Enzyms die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann (22). Als Therapieoptimierung sind deswegen alternative Enzyersatztherapien, die neuronale Zellen besser erreichen (149), als auch Kombinationen von Substratinhibitoren und Enzyersatztherapie im Gespräch (150).

In einer neueren Publikation an weit über 1000 Patienten mit M. Gaucher vom nicht-neuropathischen Typ konnte bestätigt werden, dass die Enzyersatztherapie in der Dosis von 60 Einheiten/kg Körpergewicht alle zwei Wochen i.v. bei allen Patienten zur Besserung der Organomegalie und der Blutbildveränderungen führt (112). Für die „Low Dose-High Frequency“-Therapie, bei der niedrigere Dosierungen in kürzeren Abständen gegeben werden, zeigten sich keine Vorteile (151, 152). In einem Teil der Fälle kam es unter einer niedrigen Dosis oder unter der „Low Dose-High Frequency“-Therapie zu Knochenkrisen, -nekrosen und -frakturen, sodass die Dosis dann sekundär erhöht werden musste (153). Da höhere Dosierungen von 60 Einheiten/kg Körpergewicht alle zwei Wochen i.v. zu einer schnelleren Verbesserung der Knochenmanifestationen führen als niedrigere Dosierungen von 20 Einheiten/kg Körpergewicht alle zwei Wochen i.v., wird empfohlen, die Dosierung der Enzyersatztherapie an die Schwere der Knochenveränderungen anzupassen (30, 133, 138, 142).

In den Gaucherzentren in Deutschland wird weiter leitliniengemäß eine hohe Dosis von 60 IE/kg Körpergewicht alle zwei Wochen bei Patienten mit schweren Skelettkomplikationen als auch massiver Hepatosplenomegalie und Panzytopenie gegeben (135, 138). Es wird empfohlen, bei pulmonaler Hypertonie ebenfalls eine Dosis von 60 IE/kg Körpergewicht alle zwei Wochen zu applizieren, da man davon ausgeht, dass das Enzym das Lungengewebe weniger gut penetrieren kann (22, 53, 143). Bei Augenbefall mit schweren Sehbehinderungen wird ebenfalls eine hohe Dosis von 60 IE/kg Körpergewicht alle zwei Wochen empfohlen (111).

Eine mittlere Dosierung von 30 bis 40 IE/kg Körpergewicht alle zwei Wochen wird bei Patienten mit deutlicher Hepatosplenomegalie/Panzytopenie und weniger schweren Skelettveränderungen empfohlen (135, 138).

Eine niedrige Dosis von 20 IE/kg Körpergewicht alle zwei Wochen wird bei Patienten, die eine Hepatosplenomegalie mit Zeichen des Hypersplenismus, aber keine wesentlichen Knochenveränderungen aufweisen, empfohlen (135, 138). Sollte es nach sechs Monaten bei niedriger oder mittlerer Dosis intravenös nicht zu einer Besserung der Komplikationen und Beschwerden kommen, sollte Leitliniengemäß, die Dosis schrittweise um 20 IE bis auf maximal 60 IE/kg Körpergewicht alle zwei Wochen erhöhen werden (135). Wenn Patienten mit starkem Knochenbefall unter Enzymersatztherapie mit 60 IE/kg Körpergewicht alle zwei Wochen keine ausreichenden Verbesserungen zeigen, sollte ebenfalls eine schrittweise Dosiserhöhung für sechs bis zwölf Monate in Betracht gezogen werden (135). Bei Kindern wird zu Beginn der Enzymersatztherapie bis zur Normalisierung des Wachstums und einer Besserung weiterer Symptome eine Dosis von 60 IE/kg Körpergewicht alle zwei Wochen empfohlen (135). Eine schrittweise Dosisreduzierung von 10 IE bis 20 IE/kg Körpergewicht sollte bei kompensierten klinischen Verlauf langfristig zu einer Dauertherapie von 20 IE/kg Körpergewicht alle zwei Wochen führen (135).

Ein weiteres Behandlungsprinzip, die Substratreduktion, geht von der Überlegung aus, die Synthese von Glukozerebrosid durch Inhibitoren zu hemmen. Der orale Substratinhibitor N-Butyl-Deoxynojirimycin (Miglustat) zeigt eine klinische Wirkung (21) und wurde 2002 zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Form des M. Gaucher Typ 1 bei Erwachsenen zugelassen, wenn bei ihnen keine Enzymersatztherapie zum Einsatz kommen kann (22).

Der klinische Einsatz ist jedoch problematisch aufgrund der hohen Inzidenz an unerwünschten Wirkungen wie Diarrhoe, Gewichtsverlust und Tremor (154). Ein weiterer Substratinhibitor namens Eliglustat zeigte eine gute Wirkung mit wenig Nebenwirkungen und ist ebenfalls zur Therapie des nicht-neuronopathischen M. Gaucher zugelassen (23–26).

Eine sehr häufige Nebenwirkung unter Enzymersatztherapie ist eine Gewichtszunahme (155). Zu den seltenen Nebenwirkungen gehören allergische Reaktionen oder die Bildung von Antikörpern gegen die Glukozerebrosidase (135). Eine verminderte klinischen Wirksamkeit der Glukozerebrosidase durch diese Antikörper ist noch viel seltener (156).

Bis zur Entwicklung der Enzyersatztherapie im Jahre 1991 (18) bestand die Behandlung des M. Gaucher aus einer reinen symptomatischen Therapie. Bei schweren Fällen des M. Gaucher wurden Leber- oder Knochenmarkstransplantationen durchgeführt, für die bei ausreichend früher Therapie heute allerdings nur noch selten eine Indikation besteht (153, 157, 158). Bei starkem Hypersplenismus wurde vor der Ära der Enzyersatztherapie eine Splenektomie durchgeführt (22). Eine Splenektomie kann unter seltenen Umständen heute noch erwogen werden, weil es Hinweise darauf gibt, dass eine stark vergrößerte fibrotische Milz zu einer verzögerten Wirkung der Enzyersatztherapie führen kann (159). Zu fortgeschrittener Gelenksschädigung kommt es besonders, wenn die Enzyersatztherapie erst in einem fortgeschrittenen Stadium begonnen wurde (135). In Einzelfällen kann ein Gelenkersatz erforderlich sein (135). Bevor die prothetisch rekonstruktiven Maßnahmen begonnen werden, sollte die Knochenstruktur durch eine ausreichende Enzyersatztherapie verbessert werden (160). Bei starkem Knochenbefall und Osteoporose kann der Einsatz von Osteoklastenhemmstoffen (Bisphosphonaten) unterstützend sinnvoll sein (161, 162). Eine intensive physikalische Therapie mit leichter körperlicher Belastung ist ebenfalls von Vorteil (135). Myoklonisch-epileptische Anfälle bei den neuropathischen Formen des M. Gaucher können gut mit hohen Dosen Clonazepam und Piracetam therapiert werden (135).

1.2.9 Prognose

Bleibt der M. Gaucher unbehandelt, kommt es bei fast allen Patienten zu einem progredienten Verlauf (135), wobei die Progression in verschiedenen Populationen meist unterschiedlich stark ausgeprägt ist und vermutlich durch die unterschiedlichen Genotypen begründet ist (71–73, 78, 80–82). Die größte Gefahr besteht durch Blutungskomplikationen und Milzrupturen (135). Monoklonale Gammopathien (45, 46) und malignen Tumoren, wie das multiple Myelom (47–50), Lymphome (47–51) und Leberzellkarzinome (48, 49, 52) kommen beim M. Gaucher gehäuft vor. Die Knochen- und Gelenkveränderungen können die Lebensqualität der Patienten enorm beeinträchtigen (39–41).

Manifestiert sich der M. Gaucher schon in der Kindheit, kommt es zu Wachstumsverzögerungen (54–56). Bei der akuten neuropathischen Form des M. Gaucher tritt der Tod innerhalb von 24-36 Monaten ein (32). Patienten mit der chronisch neuropathischen Form erreichen in der Mehrzahl das Erwachsenenalter, die Lebenserwartung ist jedoch eingeschränkt (135).

Unter Enzyersatztherapie verbessert sich die Prognose der Patienten mit M. Gaucher deutlich. Bereits nach wenigen Wochen steigt die Lebensqualität (137–140), die Hämoglobinkonzentration steigt innerhalb von 6 bis 12 Monaten an (112) und die Thrombozytenzahl verbessert sich innerhalb von 2 Jahren (112). Die größte Reduktion der Leber- und Milzgröße wird nach 24 Monaten erreicht (112) und Verbesserungen der Knochenveränderungen lassen sich oft nach zwei bis drei Jahren im MRT nachweisen (112).

1.3 Fragestellung und Studienziel der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Promotionsarbeit soll der klinische Verlauf der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz bei M. Gaucher retrospektiv untersucht werden und mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer MGUS sowie für die Progression zu einem Plasmozytom analysiert werden. Ferner soll erarbeitet werden, ob eine Behandlung des M. Gaucher mittels Enzyersatztherapie und ein günstiger Verlauf der Erkrankung das Risiko für die Entwicklung einer MGUS zu reduzieren vermag. Weiterhin soll untersucht werden, ob der Phänotyp des M. Gaucher (z.B. starke Knochenbeteiligung) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer MGUS hat.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenangaben

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 101 Patienten mit M. Gaucher eingeschlossen, die bis 2015 in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Uniklinik Düsseldorf (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dieter Häussinger) und in der Klinik für Innere Medizin des St. Franziskus Hospital Köln (Direktor: Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl) wegen einem M. Gaucher untersucht und behandelt worden sind. In der Kohorte befanden sich 47 Männer und 54 Frauen. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit M. Gaucher, bei denen eine Enzyersatztherapie eingeleitet wurde als auch Patienten mit M. Gaucher ohne Enzyersatztherapie.

2.2 Ethikvotum

Ein Ethikvotum vom 12.05.2014 mit der Studiennummer 4542 liegt vor.

2.3 Zeitraum der retrospektiven Analyse

Die Datenerhebung erfolgte von 2012 bis 2015. Es wurden Daten aus dem Zeitraum von 1985 bis 2015 erfasst.

2.4 Herkunft der Patientendaten

Bei der vorliegenden Arbeit wurden sowohl Patientenfälle erfasst, bei denen schon vor Erstvorstellung in Düsseldorf oder Köln ein M. Gaucher diagnostiziert wurde, als auch Patientenfälle, bei denen in Düsseldorf oder Köln die Erstdiagnose eines M. Gaucher gestellt wurde. Die betreffenden Patientenakten wurden eingesehen, die Daten wurden zunächst systematisch erfasst sowie in

Exceltabellen zusammengefasst und dargestellt. Fehlende radiologische Daten wurden durch Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Uniklinik Düsseldorf) und Prof. Dr. med. Ludger Poll (Radiologie am Kaiserteich in Düsseldorf) bereitgestellt. Zusätzlich konnten fehlende Daten durch hausärztliche Unterlagen ergänzt werden. Die Datenerhebung umfasste demographische Daten, klinische Daten, laborchemische Daten, radiologische Daten, sowie Daten zu vorhandenen Genotypen des M. Gaucher und zur Therapie.

Die Daten wurden einerseits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch im longitudinalen Verlauf in einer Exceltabelle chronologisch zusammengefasst. Es wurden Daten vor Beginn als auch unter Enzyersatztherapie erhoben.

Historische Messgrößen, die nicht mehr dem heutigen Standard entsprechen (25°C-Enzymaktivitäten) wurden nach Rücksprache von Dr. med. Derik Hermsen vom Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. F. Boege) durch Algorithmen umgerechnet, wie in Tabelle 1 aufgeführt.

Parameter	Umrechnung
CK	$CK\ 25^{\circ}C = CK\ 37^{\circ}C \times 0,42$
CK-MB	$CK-MB\ 25^{\circ}C = CK-MB\ 37^{\circ}C \times 0,42$
LDH	$LDH\ 25^{\circ}C = LDH\ 37^{\circ}C \times 0,91$
HBDH	$HBDH\ 25^{\circ}C = HBDH\ 37^{\circ}C \times 0,77$
GOT	$GOT\ 25^{\circ}C = GOT\ 37^{\circ}C \times 0,48$
GPT	$GPT\ 25^{\circ}C = GPT\ 37^{\circ}C \times 0,62$
GGT	$GGT\ 25^{\circ}C = GGT\ 37^{\circ}C \times 0,58$
AP	$AP\ 25^{\circ}C = AP\ 37^{\circ}C \times 1,72$
CHE	$CHE\ 25^{\circ}C = CHE\ 37^{\circ}C \times 0,66$
Amylase	$AMYL\ 25^{\circ}C = AMYL\ 37^{\circ}C \times 1,17$
Lipase	$LIP\ 25^{\circ}C = 3,4 \times LIP\ 37^{\circ}C - 10$
Harnstoff	$HST-N = HST / 2,14$

Tabelle 1: Umrechnungsformeln historischer Messgrößen

Legende: CK = Kreatin-Kinase, CK-MB = Kreatin-Kinase *Muscle-Brain-type*, LDH = Laktat-Dehydrogenase, HBDH = Alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, AP = Alkalische Phosphatase, CHE = Cholinesterase, AMYL = Amylase, LIP = Lipase, HST = Harnstoff, °C = Grad Celsius

2.5 Gruppierung der Patienten

Für die weitere Auswertung erfolgte eine Gruppierung der Patienten in eine MGUS - positive Gruppe (M. Gaucher Patienten, bei denen sich im longitudinalen Verlauf eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz ausgebildet hat), sowie in eine MGUS - negative Gruppe (M. Gaucher Patienten, bei denen sich im longitudinalen Verlauf keine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz ausgebildet hat).

2.6 Knochenbefallstypen

Um den Schweregrad des Knochenbefalls zu ermitteln, wurde der Düsseldorf Gaucher Score (132, 133) sowie die Morphologie des Knochenmarksbefalls (132, 133) herangezogen. Der Düsseldorf-Gaucher-Score = DGS stellt den Schweregrad des Knochenmarksbefalls durch einen numerischen Wert zwischen 0 und 8 dar. Die unteren Extremitäten werden beim Düsseldorf-Gaucher-Score in 8 anatomische Regionen unterteilt. Hierbei findet eine Unterteilung des Femurs in die Regionen 1 bis 3 und der Tibia in die Regionen 4, 5 und 8 statt. Die Regionen 6 und 7 werden durch die Epiphysen von Femur und Tibia gebildet (Abb. 1). Für jede befallene Region wird ein Punkt vergeben.

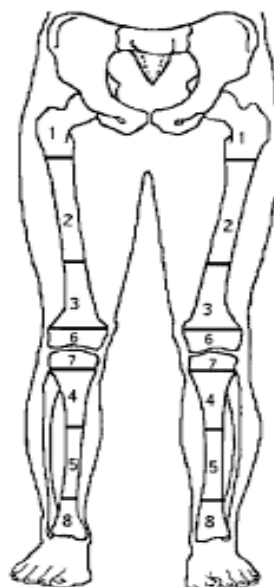


Abb. 1: Einteilung der unteren Extremitäten in 8 anatomische Regionen nach dem Düsseldorf-Gaucher-Score (132)

Durch Glukozerebrosidablagerungen im Knochenmark bei Patienten mit M. Gaucher wird gesundes Knochenmark verdrängt, wodurch das morphologische Erscheinungsbild der Markraumalterationen im MRT je nach Gleichmäßigkeit der Verteilung in einen Typ A (homogen feinfleckig, Abb. 2) und einen Typ B (inhomogen grobflächig, Abb. 3) eingeteilt wird. (163).

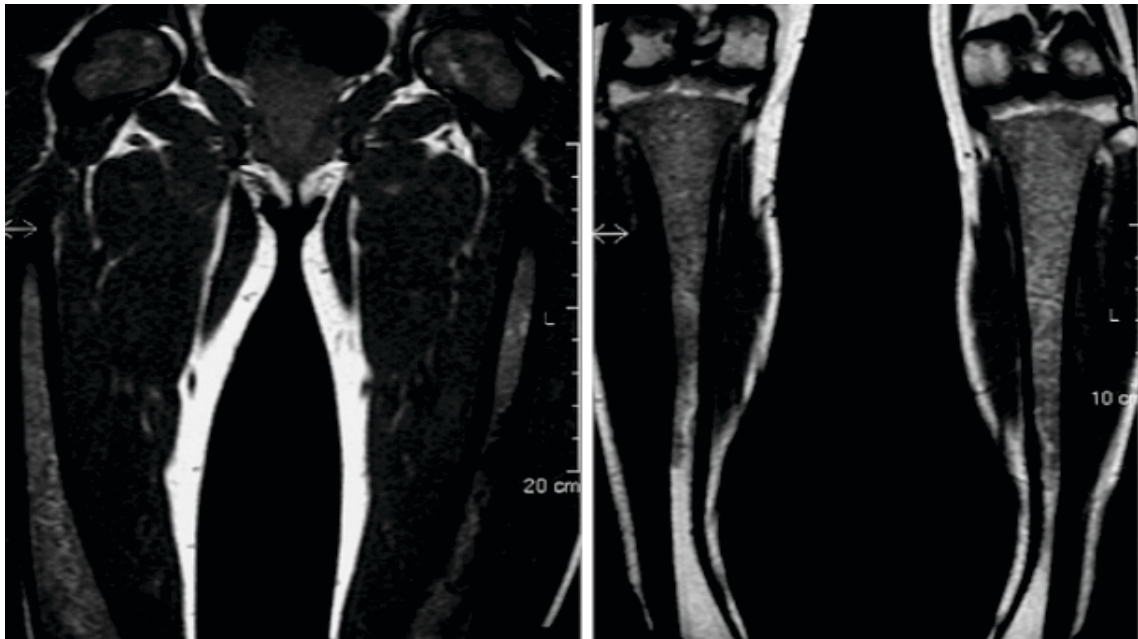


Abb. 2: homogener feinfleckiger Knochenbefallstyp A (163)

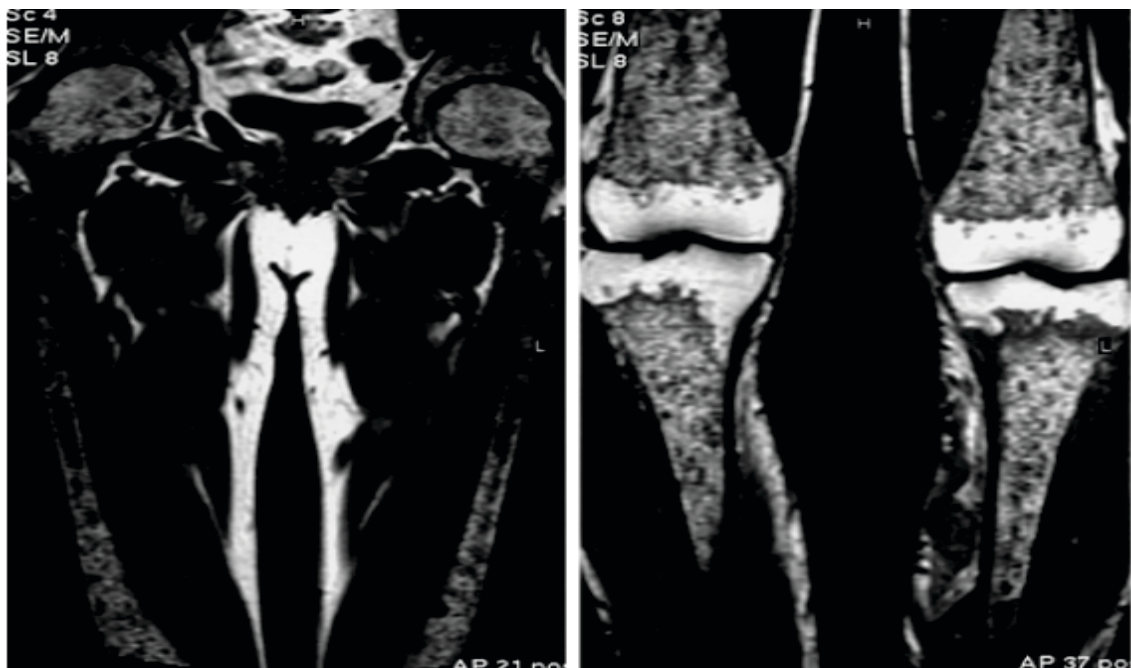


Abb. 3: inhomogener grobflächiger Knochenbefallstyp B (163)

2.7 Untersuchte Parameter

Folgende Parameter bei Beginn der Enzyersatztherapie und sofern möglich im longitudinalen Verlauf unter Enzyersatztherapie wurden aus den Akten extrahiert:

Demographische Daten

Geschlecht

Letzter Behandlungsstatus mit Enzyersatztherapie (behandelt oder unbehandelt)

BMI (kg/m²)

Alter bei Beginn der Enzyersatztherapie

Alter bei Diagnose des Morbus Gaucher

Klinische und laborchemische Daten

Lebergröße (größter Durchmesser in mm)

Milzgröße (größter Durchmesser in mm)

Hämoglobin (g/dl)

Leukozyten (x1000/ μ l)

Thrombozyten (x1000/ μ l)

CRP (mg/dl)

LDH (U/l)

GOT (AST) (U/l)

GPT (ALT) (U/l)

gamma GT (U/l)

ACE (U/l)

Gesamteiweiß (U/l)

Albumin (g/dl)

Alpha 1 Globuline (g/dl und %)

Alpha 2 Globuline (g/dl und %)

Beta Globuline (g/dl und %)

Gammaglobuline (g/dl und %)

Chitotriosidase (nmol/ml/h)

Saure Phosphatase (U/l)

Ferritin (µg/l)

Radiologische Daten

Düsseldorf-Gaucher-Score (betroffene anatomische Regionen der unteren Extremitäten 0 bis 8)

Knochenbefallstyp/morphologie (Typ A sind Patienten mit homogenem Knochenmarksbefall und Typ B sind Patienten mit nicht-homogenem Knochenmarksbefall)

Erlenmeyerkolbendeformation (Ja/Nein)

Osteonekrose (Ja/Nein)

Osteomyelitis (Ja/Nein)

Frakturen (Ja/Nein)

Therapie Daten

Medikamentendosis der Enzyersatztherapie (IE/kg KG/2 Wochen)

Genotypen

N370S/N370S

N370S/Andere

N370S/L444P

Andere Mutationen

2.8 Statistische Analyse

Sämtliche statistische Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS Statistics 20.0. Es erfolgte vor und während der statistischen Analyse eine statistische Beratung durch Frau Dr. Veronika Müller vom Forschungszentrum Jülich.

Vor Durchführung der jeweiligen Tests auf statistische Signifikanz wurden die Variablen auf Normalverteilung überprüft. Aufgrund der kleinen MGUS – Gruppe ($n = 10$) wurde dabei der Shapiro-Wilk-Test verwendet, da dieser eine vergleichsweise hohe Teststärke, insbesondere bei der Überprüfung von kleineren Stichproben ($n < 50$) im Gegensatz zu anderen Tests auf Normalverteilung (z. B. der Kolmogorow-Smirnow Test) aufweist. Für den Chi Quadrat Test sollte der Erwartungswert jeder Zelle in der Kreuztabelle mindestens 5 betragen (Erwartungswert = $\text{Zeilensumme} \cdot \text{Spaltensumme} / \text{Gesamtzahl}$). Bei ordinalskalierten oder nominalskalierten Variablen mit einem Erwartungswert < 5 wurde deswegen der exakte Test nach Fisher verwendet. Bei intervallskalierten unabhängigen Variablen kam bei Normalverteilung der T-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Als nichtparametrischer Test wurde der U-Test für unverbundene Stichproben eingesetzt. Bei Anwendung des U-Tests mit ordinalskalierten Daten wurden die mittleren Ränge oder die Mediane als deskriptive Maße verwendet (statt Mittelwerten). Bei Anwendung des U-Tests mit eigentlich intervallskalierten Daten, die bestimmte Voraussetzungen für einen T-Test nicht erfüllten, wurden als deskriptive Maße die Mittelwerte verwendet.

Bei der Analyse der Daten der Tabelle 5 wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen verwendet. Als wichtige Voraussetzung für eine Varianzanalyse gilt die Gleichheit der Varianzen in den zu untersuchenden Gruppen, welche durch den hier vorher durchgeführten Levene-Test bestätigt wurde. Die Variable Medikamentendosis bei Beginn der Enzyersatztherapie der Non-MGUS Gruppe war nicht normalverteilt. Da dies die einzige nicht normalverteilte, mit $n > 30$ relativ große Variable war, laut Levene-Test Varianzhomogenität zeigte und sich die ANOVA sehr robust gegen Verletzungen der Normalverteilung verhielt, wurde trotz der Verletzung der Normalverteilung in dieser Variable eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen verwendet, weil gerade hier die Änderung der Enzyersatzdosis im Zeitverlauf zwischen den Gruppen (Patienten mit M. Gaucher ohne Entwicklung einer MGUS und mit Entwicklung einer MGUS) getestet werden sollte. Die alternative Berechnung zur Varianzanalyse wäre gewesen, einzelne Wilcoxon-Tests über die einzelnen Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe zu rechnen, und zusätzlich zu einem bestimmten Messzeitpunkt die Gruppen mittels einzelner U-Tests miteinander zu vergleichen. Dabei wäre allerdings die Information über die Änderung der Enzyersatzdosis im Zeitverlauf zwischen den Gruppen verloren gegangen, sodass nach statistischer Beratung, die erstgenannte Methode eingesetzt wurde. Aufgrund der Signifikanz des Mauchly Test wurde, um das Risiko für einen Fehler 1. Art zu minimieren nach Greenhouse - Geisser korrigiert.

Da die MGUS Gruppe sehr klein war, bei einem Großteil der Variablen keine Normalverteilung vorlag und die Varianzen oftmals nicht homogen waren, sind die Voraussetzungen für eine MANOVA oder einzelne ANOVAs bei Tabelle 6 verletzt und es wurde daher trotz einiger normalverteilter Zellen, wegen der besseren Vergleichbarkeit generell auf non-parametrische Tests ausgewichen. Dabei wurde bei verbundenen Stichproben der Wilcoxon-Test verwendet. Bei unabhängigen Stichproben fand der U-Test für unverbundene Stichproben Verwendung. Um zu analysieren, ob es zwischen den Gruppen zu einer unterschiedlichen Veränderung von Parametern über die Zeit gekommen ist, wurde ein Differenzwert für jede Gruppe (Non – MGUS und MGUS) zwischen Zeitpunkt 1 (vor Beginn der Enzyersatztherapie) und Zeitpunkt 2 (2 Jahre nach

Beginn der Enzyersatztherapie) gebildet und die Differenzen zwischen den Gruppen (Non – MGUS und MGUS) mittels des U-Tests für unverbundene Stichproben ausgewertet.

Das Signifikanzniveau der durchgeführten Statistik beträgt < 0.05 .

Zur Vermeidung einer Alphafehler-Kumulierung aufgrund des multiplen Testens von Parametern, die inhaltlich zusammengehören (Tabelle 3: Blutbild, Leberfunktionswerte, Elektrophorese, Aktivitätsparameter sowie Tabelle 6: Organdaten, Blutbild, Elektrophorese, Aktivitätsparameter) wurde bei Bedarf pro Test das Signifikanzniveau nach Bonferroni korrigiert.

Somit ergeben sich folgende Bonferroni korrigierte Signifikanzniveaus:

Tabelle 3:

Blutbild $< 0,017$

Leberfunktionswerte $< 0,0083$

Elektrophorese $< 0,005$

Aktivitätsparameter $< 0,0125$

Tabelle 6:

Organdaten: Lebergröße (kraniokaudal in mm), Milzgröße (Länge in mm): $< 0,0083$

Blutbild: Hämoglobin (g/dl), Thrombozyten ($\times 1000/\mu\text{l}$): $< 0,0083$

Elektrophorese: Gamma Globuline (%), Gamma Globuline (g/dl): $< 0,0083$

Aktivitätsparameter: Ferritin ($\mu\text{g/l}$), Chitotriosidase (nmol/ml/h), Saure Phosphatase (U/l), ACE (U/l): $< 0,005$

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und anamnestische Daten

Tabelle 2 zeigt die Auswertungen der demographischen und anamnestischen Daten bei M. Gaucher Patienten mit und ohne MGUS.

Zehn der 101 Patienten, die bis 2015 in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Uniklinik Düsseldorf (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dieter Häussinger) und in der Klinik für Innere Medizin des St. Franziskus Hospital Köln (Direktor: Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl) wegen eines M. Gaucher betreut wurden, entwickelten eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Geschlechterspezifische signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer MGUS konnten nicht gefunden werden. Das Alter bei Beginn der Enzyersatztherapie, sowie die Zeit zwischen der Erstdiagnose des M. Gaucher bis zum Beginn der Enzyersatztherapie spielten ebenfalls keine signifikante Rolle für die Entwicklung einer MGUS. Allerdings zeigte der T-Test für unverbundene Stichproben einen signifikanten Altersunterschied der Gruppen bei Erstdiagnose des M. Gaucher ($p = 0.041$, zweiseitig getestet). Es zeigte sich, dass die M. Gaucher Patienten mit MGUS im Durchschnitt fast 12 Jahre später die Diagnose M. Gaucher erhielten als die M. Gaucher Patienten ohne MGUS. Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zeigte in unserer Studie zu Beginn der Enzyersatztherapie einen signifikant höheren BMI bei M. Gaucher Patienten, die eine MGUS entwickelten im Vergleich zu Patienten ohne MGUS ($p = 0,039$, zweiseitig getestet). Bei den Patienten mit M. Gaucher ohne MGUS bekamen 89 % (81 von 91 Patienten), bei den Patienten mit M. Gaucher und MGUS 90 % (9 von 10 Patienten) zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung regelmäßig eine Enzyersatztherapie.

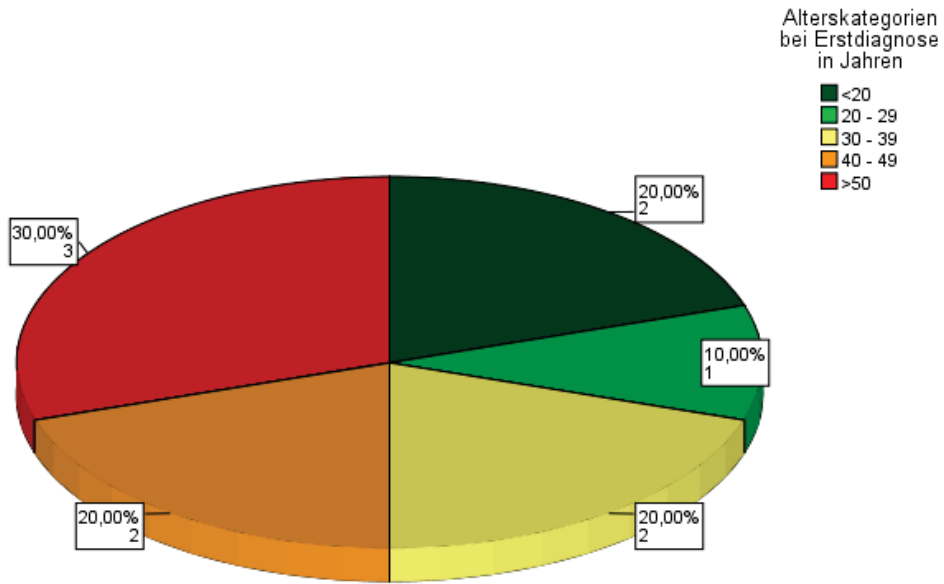
Parameter	Einheit	Non-MGUS	MGUS	p-Wert
Gesamt	n	91	10	
Geschlecht	männlich, n (%)	41 (45,1)	6 (60)	0,5
	weiblich, n (%)	50 (54,9)	4 (40)	0,5
Letzter Behandlungs- status mit Enzymersatz- therapie				
	unbehandelt, n (%) behandelt, n (%)	10 (11,0) 81 (89,0)	1 (10,0) 9 (90,0)	>1,000
BMI (kg /m ²) bei Beginn der Enzymersatz- therapie	n	67	10	
	Mittelwert \pm SD	23,2 \pm 4,2	25,8 \pm 3,6	0,039
Alter bei Erstdiagnose des M. Gaucher	n	83	10	
	Mittelwert \pm SD Jahre	28,0 \pm 16,9	39,9 \pm 19,7	0,041
Alter bei Beginn der Enzymersatz- therapie	n	83	10	
	Mittelwert \pm SD Jahre	39,9 \pm 15,5	48,5 \pm 15,6	0,1
Zeitspanne Erstdiagnose – Beginn der Enzymersatz- therapie	n	77	10	
	Mittelwert \pm SD Monate	12,2 \pm 12,2	8,5 \pm 8,6	0,656

Tabelle 2: Demographische und anamnestische Daten von Patienten ohne MGUS und mit MGUS bei M. Gaucher

Legende: n = Anzahl, SD = empirische Standardabweichung, BMI = Body-Mass Index, p-Wert = Signifikanzwert, kg/m² = Körpergewicht (kg):Körpergröße² (m²), Signifikanzniveau: <0,05

Abb. 4 zeigt die Darstellung der Alterskategorien bei Erstdiagnose zwischen M. Gaucher Patienten mit und ohne MGUS und veranschaulicht, dass M. Gaucher Patienten mit MGUS bei Erstdiagnose älter waren, als M. Gaucher Patienten ohne MGUS.

Morbus Gaucher Patienten mit MGUS



Morbus Gaucher Patienten ohne MGUS

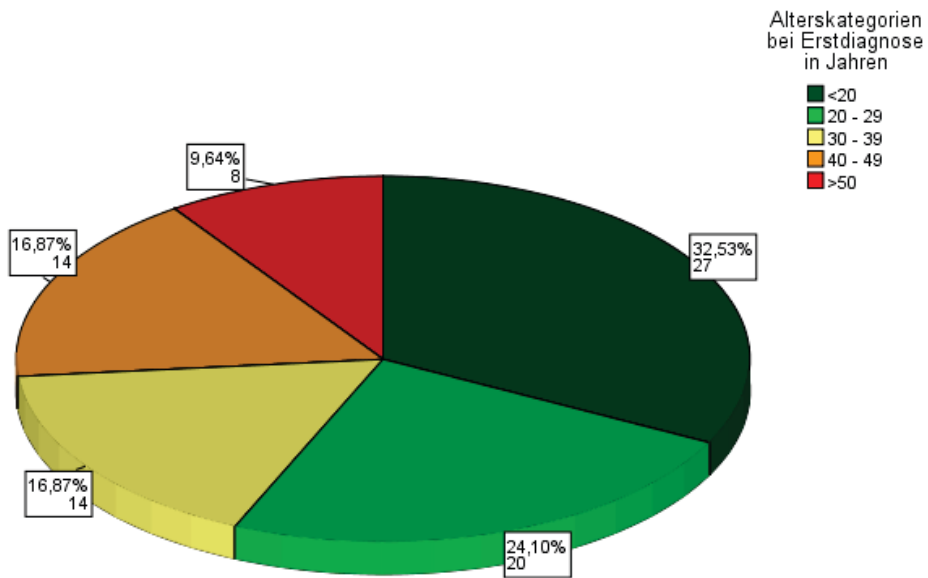


Abb. 4: Darstellung der Alterskategorien bei Erstdiagnose zwischen M. Gaucher Patienten mit und ohne MGUS

3.2 Laborbefunde bei Therapiebeginn

In den nachfolgenden Tabellen sind die Labordaten der Patienten mit M. Gaucher (mit und ohne MGUS) vor Beginn der Enzymersatztherapie vergleichend zusammengefasst. Die Tabellen 3.1 bis 3.4 zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Blutbilds, der Aktivitätsparametern, der Elektrophorese sowie der Leberfunktionswerten für den M. Gaucher zu Therapiebeginn gab.

Parameter bei Therapiebeginn	Non-MGUS	MGUS	p-Wert
Hämoglobin (g/dl)			
n	65	9	
Mittelwert \pm SD	12,8 \pm 1,63	13,6 \pm 1,70	0,161
Leukozyten (x1000/ μ l)			
n	65	9	
Mittelwert \pm SD	5,4 \pm 2,37	5,8 \pm 3,07	0,753
Thrombozyten (x1000/ μ l)			
n	65	9	
Mittelwert \pm SD	117,8 \pm 84,06	98,4 \pm 50,27	0,769

Tabelle 3.1: Blutbild bei Non - MGUS und MGUS Patienten mit M. Gaucher bei Therapiebeginn

Legende: n = Anzahl, SD = empirische Standardabweichung, p-Wert = Signifikanzwert, g/dl = Gramm pro Deziliter, μ l = Mikroliter, Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau: <0,017

Parameter bei Therapiebeginn	Non-MGUS	MGUS	p-Wert
Chitotriosidase (nmol/ml/h)			
n	37	7	
Mittelwert \pm SD	12401 \pm 10492,93	6101 \pm 3797,08	0,086
Saure Phosphatase (U/l)			
n	58	8	
Mittelwert \pm SD	11 \pm 6,52	11 \pm 6,54	0,536
Ferritin (μ g/l)			
n	67	9	
Mittelwert \pm SD	750 \pm 813,40	624 \pm 330,69	0,664
ACE (U/l)			
n	56	7	
Mittelwert \pm SD	109 \pm 69,65	69 \pm 33,59	0,099

Tabelle 3.2: Aktivitätsparameter bei Non - MGUS und MGUS Patienten mit M. Gaucher bei Therapiebeginn

Legende: n = Anzahl, SD = empirische Standardabweichung, p-Wert = Signifikanzwert, nmol/ml/h = Stoffmenge pro Milliliter pro Stunde, U/l = Unit pro Liter, Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau: <0,0125

Parameter bei Therapiebeginn	Non-MGUS	MGUS	p-Wert
Albumin (g/dl)			
n	46	7	
Mittelwert \pm SD	4,8 \pm 0,53	4,9 \pm 0,22	0,367
Alpha 1 Globuline (g/dl)			
n	37	6	
Mittelwert \pm SD	0,3 \pm 0,11	0,2 \pm 0,52	0,19
Alpha 2 Globuline (g/dl)			
n	37	6	
Mittelwert \pm SD	0,5 \pm 0,11	0,5 \pm 0,13	0,352
Beta Globuline (g/dl)			
n	37	6	
Mittelwert \pm SD	0,7 \pm 0,13	0,7 \pm 0,18	0,956
Gammaglobuline (g/dl)			
n	36	6	
Mittelwert \pm SD	1,5 \pm 0,51	2 \pm 1,38	0,38
Albumin (%)			
n	45	7	
Mittelwert \pm SD	62,0 \pm 5,86	60,0 \pm 6,33	0,453
Alpha 1 Globuline (%)			
n	45	7	
Mittelwert \pm SD	3,8 \pm 1,45	3,4 \pm 1,90	0,26
Alpha 2 Globuline (%)			
n	45	7	
Mittelwert \pm SD	7,1 \pm 1,51	6,4 \pm 1,81	0,262
Beta Globuline (%)			
n	45	7	
Mittelwert \pm SD	8,8 \pm 1,68	8,9 \pm 2,53	0,945
Gammaglobuline (%)			
n	45	7	
Mittelwert \pm SD	18,1 \pm 4,84	21,3 \pm 10,21	0,573

Tabelle 3.3: Elektrophorese bei Non - MGUS und MGUS Patienten mit M. Gaucher bei Therapiebeginn

Legende: n = Anzahl, SD = empirische Standardabweichung, p-Wert = Signifikanzwert, g/dl = Gramm pro Deziliter, Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau: <0,005

Parameter bei Therapiebeginn	Non-MGUS	MGUS	p-Wert
CRP (mg/dl)			
n	41	9	
Mittelwert \pm SD	0,5 \pm 0,55	0,3 \pm 0,12	0,502
LDH (U/l)			
n	53	8	
Mittelwert \pm SD	188,96 \pm 58,71	179,99 \pm 38,93	0,741
GOT (AST) (U/l)			
n	56	8	
Mittelwert \pm SD	28 \pm 10,50	25 \pm 7,67	0,458
GPT (ALT) (U/l)			
n	56	8	
Mittelwert \pm SD	25 \pm 16,30	21 \pm 10,13	0,73
gamma GT (U/l)			
n	55	8	
Mittelwert \pm SD	48 \pm 64,20	37 \pm 24,57	0,649
Gesamteiweiß (U/l)			
n	56	8	
Mittelwert \pm SD	7,8 \pm 0,78	8,4 \pm 1,09	0,118

Tabelle 3.4: Leberfunktionswerte bei Non - MGUS und MGUS Patienten mit M. Gaucher bei Therapiebeginn

Legende: n = Anzahl, SD = empirische Standardabweichung, p-Wert = Signifikanzwert, U/l = Unit pro Liter, mg/dl = Milligramm pro Deziliter, Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau: <0,0083

3.3 Knochenbefunde bei Beginn der Enzyersatztherapie

Die nachfolgenden Tabellen 4.1 bis 4.3 zeigen, das Ausmaß der Knochenbeteiligung zwischen den Patienten mit M. Gaucher ohne MGUS und den Patienten mit M. Gaucher und MGUS zu Beginn der Enzyersatztherapie. Die Auswertungen zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen bei der Manifestation der ossären Veränderungen gab. Weder die Knochenbefallsverteilung (Tabelle 4.1) zwischen den zwei Gruppen, noch der Düsseldorf Gaucher Score (Tabelle 4.2) oder die Verteilung der unterschiedlichen Knochenmorphologietypen (Tabelle 4.3) unterschieden sich signifikant.

Parameter	Einheit	Non-MGUS	MGUS	p-Wert
Knochenbefall vorhanden	n	82	10	1,00
	%	95,3	100	
Kein Knochenbefall	n	4	0	
	%	4,7	0	

Tabelle 4.1: Knochenbefallsverteilung bei Non - MGUS und MGUS Patienten mit M. Gaucher bei Therapiebeginn

Legende: n = Anzahl, SD = empirische Standardabweichung, p-Wert = Signifikanzwert, Signifikanzniveau: <0,05

Parameter	Einheit	Non-MGUS	MGUS	p-Wert
Düsseldorf Gaucher Score	n	85	10	0,995
Mittelwert \pm SD		5,41 \pm 2,07	5,5 \pm 1,78	

Tabelle 4.2: Düsseldorfer Gaucher Score bei Non - MGUS und MGUS Patienten mit M. Gaucher bei Therapiebeginn

Legende: n = Anzahl, SD = empirische Standardabweichung, p-Wert = Signifikanzwert, Signifikanzniveau: <0,05

Parameter	Einheit	Non-MGUS	MGUS	p-Wert
Knochenmorphologietyp A	n	41	6	0,740
	%	50	60	
Knochenmorphologietyp B	n	41	4	
	%	50	40	

Tabelle 4.3: Knochenmorphologietyp bei Non - MGUS und MGUS Patienten mit M. Gaucher bei Therapiebeginn

Legende: n = Anzahl, SD = empirische Standardabweichung, p-Wert = Signifikanzwert, Signifikanzniveau: <0,05

3.4 Dosierung der Enzyersatztherapie im Zeitverlauf

Nachfolgend wird in Tabelle 5 dargestellt, wie sich die Enzyersatzdosis im Zeitverlauf von zwei und fünf Jahren nach Beginn der Enzyersatztherapie gruppenunabhängig und gruppenspezifisch verändert hat. Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, dass alle Patienten, unabhängig davon, ob sie eine MGUS entwickelt haben oder nicht, hoch signifikant im Zeitverlauf eine niedrigere Medikamentendosis der Enzyersatztherapie benötigten als zu Beginn der Enzyersatztherapie, ($p = 0,007$). Ein durchgeführter Post-Hoc Test zeigte, dass gruppenunabhängig die Enzyersatzdosis 5 Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie (Zeitpunkt 3) signifikant niedriger lag als die Enzyersatzdosis zu Beginn der Enzyersatztherapie (Zeitpunkt 1) ($p = 0,038$). Auch im Vergleich zur verabreichten Dosis zwei Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie (Zeitpunkt 2) wurden 5 Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie (Zeitpunkt 3) gruppenunabhängig signifikant niedrigere Enzyersatzdosen verabreicht ($p = 0,016$). Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Enzyersatzdosis ergaben sich zwischen den Zeitpunkten zu Beginn der Enzyersatztherapie (Zeitpunkt 1) und zwei Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie (Zeitpunkt 2).

In Abhängigkeit von der Gruppe (Non-MGUS zu MGUS), zeigte sich zusätzlich eine Tendenz, zu einer Veränderung der Medikamentendosis über die Zeit, die jedoch nicht signifikant war ($p = 0,058$). Zu welchen Zeitpunkten genau sich die Medikamentendosis über die Zeit zwischen den beiden Gruppen unterscheidet lässt sich in Tabelle 5 erkennen. Von Zeitpunkt 2 (zwei Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie) zu Zeitpunkt 3 (5 Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie) kam es bei den Patienten mit M. Gaucher und MGUS zu einer stärkeren Dosisreduktion der Enzyersatztherapie ($42,07 \pm 18,38$ IE/kg KG/2Wochen auf $27,52 \pm 11,83$ IE/kg KG/2Wochen) als es bei den Patienten mit M. Gaucher ohne MGUS ($42,16 \pm 15,28$ IE/kg KG/2Wochen auf $39,61 \pm 17,41$ IE/kg KG/2Wochen) der Fall war.

	Einheit	Non-MGUS	MGUS	p-Wert für Änderung der Enzyersatzdosis im Zeitverlauf Gruppenunabhängig	p-Wert für Änderung der Enzyersatzdosis im Zeitverlauf zwischen den Gruppen	p-Wert für Enzyersatzdosis zwischen den Gruppen zeitpunktunabhängig
Medikamentendosis bei Beginn der Enzyersatztherapie Cerezyme, Ceredase, oder Andere	IE/kg KG/2 Wochen \pm SD (n)	42,01 \pm 14,80 (45)	43,40 \pm 18,88 (7)			
Medikamentendosis zwei Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie Cerezyme, Ceredase, oder Andere	IE/kg KG/2 Wochen \pm SD (n)	42,16 \pm 15,28 (45)	42,07 \pm 18,38 (7)	0,007	0,058	0,519
Medikamentendosis 5 Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie Cerezyme, Ceredase, oder Andere	IE/kg KG/2 Wochen \pm SD (n)	39,61 \pm 17,41 (45)	27,52 \pm 11,83 (7)			

Tabelle 5: Dosierung der Enzyersatztherapie bei Non - MGUS und MGUS Patienten mit M. Gaucher im Zeitverlauf

Legende: n = Anzahl, SD = empirische Standardabweichung, IE/kg KG/2 Wochen = Internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro 2 Wochen, p-Wert = Signifikanzwert, Signifikanzniveau: <0,05

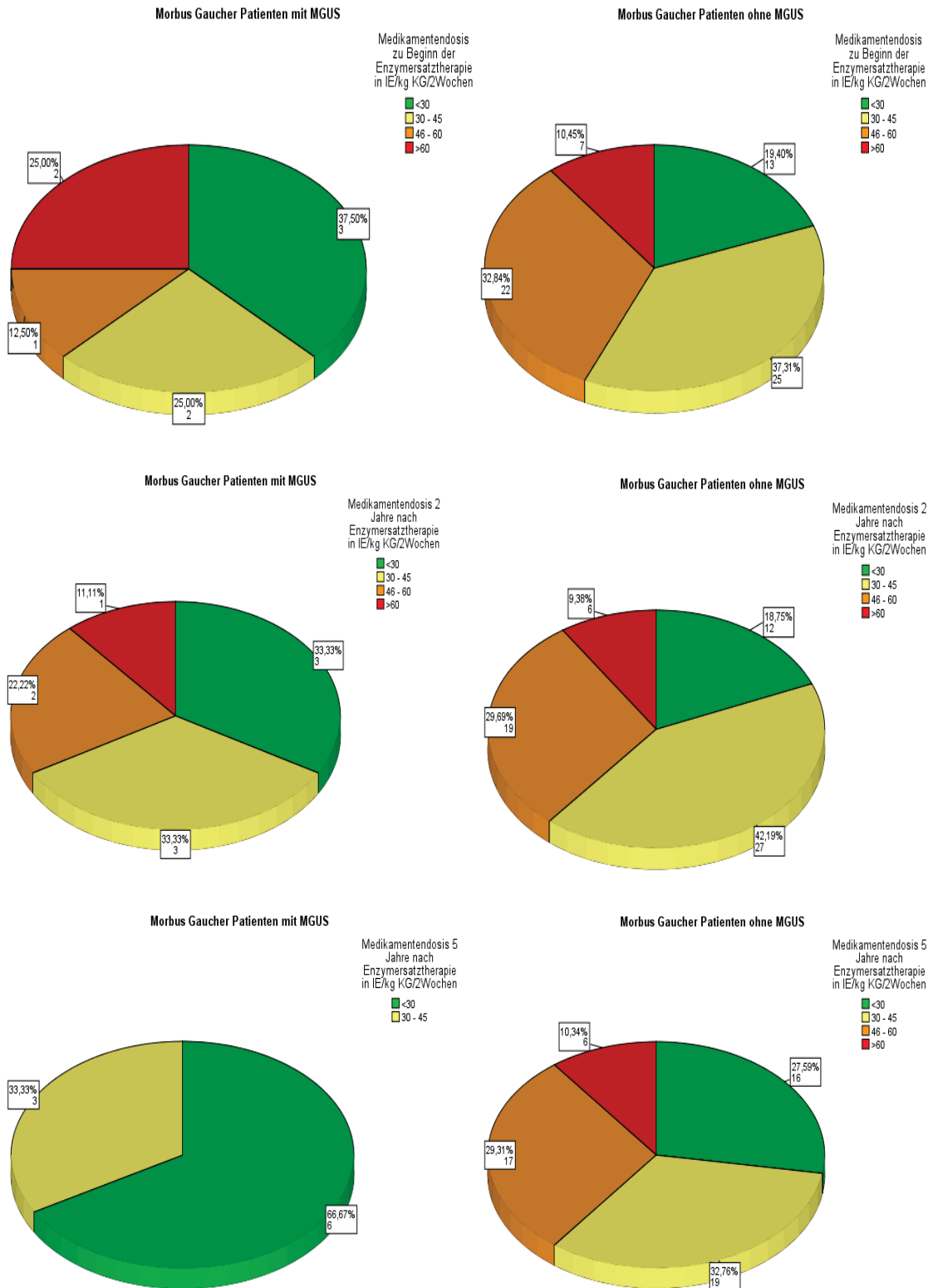


Abb. 5: Darstellung der Veränderung der Medikamentendosis über die Zeit zwischen M. Gaucher Patienten mit und ohne MGUS

Legende: IE/kg KG/2 Wochen = Internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro 2 Wochen

Abb. 5 verdeutlicht ebenfalls, dass es innerhalb der beiden Gruppen (MGUS und NON – MGUS) zwischen der Medikamentendosis zu Beginn der Enzyersatztherapie und 2 Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie keine wesentlichen Änderungen der Medikamentendosis gab. 5 Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie ist allerdings erkennbar, dass die Patienten mit M. Gaucher und MGUS eine niedrigere Medikamentendosis im Gegensatz zu den Patienten mit M. Gaucher ohne MGUS benötigten ($p= 0,007$).

Vergleicht man die kumulative Enzyersatzdosis unabhängig vom Zeitpunkt zwischen den beiden Gruppen, so zeigt sich keine signifikante Veränderung in der verabreichten Enzyersatzdosis zwischen den Patienten mit M. Gaucher und MGUS und den Patienten mit M. Gaucher ohne MGUS ($p= 0,519$).

3.5 Klinische und laborchemische Parameter im Zeitverlauf

In Tabelle 6 sind die Parameter für die Beurteilung der Aktivität des M. Gaucher zwischen den zu beurteilenden Gruppen dargestellt. Hier zeigt sich, dass es innerhalb von 2 Jahren Enzyersatztherapie zu signifikanten Veränderungen bei allen klinischen und laborchemischen Parametern bei M. Gaucher Patienten ohne MGUS gekommen ist. Die Aktivitätsparameter bei Patienten mit M. Gaucher und MGUS veränderten sich innerhalb von 2 Jahren Enzyersatztherapie nach Bonferroni Korrektur des Signifikanzniveaus nicht signifikant. Die beiden Patientengruppen (MGUS und Non-MGUS) unterschieden sich hinsichtlich der Veränderungen der jeweiligen Parameter über die beiden Zeitpunkte hinweg (Differenzen der jeweiligen Parameter vor Enzyersatztherapie und zwei Jahre nach Enzyersatztherapie) nicht signifikant.

Parameter	Non-MGUS				MGUS				
	Vor Therapie	2 Jahre nach Therapie	Veränderung	P für Veränderung innerhalb Non-MGUS Gruppe	Vor Therapie	2 Jahre nach Therapie	Veränderung	P für Veränderung innerhalb MGUS Gruppe	P für die Veränderungen/ Differenzen (Non-MGUS vs MGUS)
Lebergröße (Kraniokaudal mm)									
n	47	47			7	7			
Mittelwert \pm SD	161 \pm 27	140 \pm 19	20	<0,001	154 \pm 16	145 \pm 13	8	0,398	0,395
min	95	101			122	127			
max	250	187			172	163			
Milzgröße (Länge mm)									
n	44	44			7	7			
Mittelwert \pm SD	183 \pm 43	151 \pm 32	32	<0,001	184 \pm 39	147 \pm 32	37	0,018	0,632
min	102	97			145	119			
max	300	215			244	200			
Hämoglobin (g/dl)									
n	54	54			7	7			
Mittelwert \pm SD	12,8 \pm 1,7	14,4 \pm 1,2	-1,6	<0,001	13,5 \pm 1,2	14,6 \pm 1,6	-1,1	0,043	0,244
min	8,1	11,8			11,6	12,6			
max	16,1	16,8			14,8	17,3			
Thrombozyten (x1000/μl)									
n	57	57			7	7			
Mittelwert \pm SD	104 \pm 63	178 \pm 95	-74	<0,001	98 \pm 58	155 \pm 57	-58	0,018	0,569
min	16	34			41	80			
max	277	481			196	237			
Gamma Globuline (%)									
n	37	37			5	5			
Mittelwert \pm SD	18,5 \pm 6,4	17,0 \pm 4,2	1,5	0,001	23,5 \pm 11,7	20,4 \pm 10,4	3,2	0,043	0,12
min	7,9	10,1			11,5	10,9			
max	36,5	32,3			42,5	37,6			
Gamma Globuline (g/dl)									
n	28	28			5	5			
Mittelwert \pm SD	1,5 \pm 0,6	1,3 \pm 0,4	0,2	0,009	2,2 \pm 1,5	1,8 \pm 1,1	0,4	0,068	0,149
min	0,5	0,7			0,8	0,8			
max	3,1	2,8			4,7	3,7			
Ferritin (μg/l)									
n	51	51			7	7			
Mittelwert \pm SD	807,6 \pm 861,8	458,8 \pm 433,6	348,9	<0,001	682,9 \pm 330,9	460,1 \pm 213,0	222,7	0,028	0,858
min	38	9,4			175	99			
max	3960	2180			1145	721			
Chitotriosidase (mol/ml/h)									
n	15	15							
Mittelwert \pm SD	16228 \pm 11563	4505 \pm 5314	11723	0,001	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
min	2888	229			N/A	N/A			
max	40365	18198			N/A	N/A			
Saure Phosphatase (U/l)									
n	42	42			7	7			
Mittelwert \pm SD	9,7 \pm 4,8	4,7 \pm 1,8	4,9	<0,001	10,5 \pm 7,5	5,1 \pm 1,0	5,4	0,028	0,932
min	2,5	0,9			1,09	3,3			
max	25,2	8,3			25,5	6,1			
ACE (U/l)									
n	46	46			7	7			
Mittelwert \pm SD	103,5 \pm 71,6	38,3 \pm 4,6	65,2	<0,001	64,0 \pm 31,2	37,6 \pm 14,1	26,4	0,063	0,168
min	10	2			29	19,9			
max	372	208			106	56			

Tabelle 6: Klinische und laborchemische Parameter nach 2 Jahren Enzyersatztherapie bei MGUS und Non-MGUS Patienten

Legende: n = Anzahl, SD = Standardabweichung, N/A = nicht verfügbar, mm = Millimeter, g/dl = Gramm pro Deziliter, μ l = Mikroliter, μ g/l = Mikrogramm pro Liter, mol/ml/h = Stoffmenge pro Milliliter pro Stunde, U/l = Unit pro Liter, ACE = Angiotensin-Converting-Enzym
Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau Organdaten: Lebergröße (kraniokaudal in mm), Milzgröße (Länge in mm): < 0,0083
Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau Blutbild: Hämoglobin (g/dl), Thrombozyten (x1000/ μ l): < 0,0083
Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau Elektrophorese: Gamma Globuline (%), Gamma Globuline (g/dl): < 0,0083
Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau Aktivitätsparameter: Ferritin (μ g/l), Chitotriosidase (nmol/ml/h), Saure Phosphatase (U/l), ACE (U/L): <0,005

3.6 Genotypverteilung

Tabelle 7 zeigt die Verteilung von häufigen Genotypen zwischen den Gruppen von M. Gaucher Patienten mit und ohne MGUS. Deskriptiv lässt sich aus Tabelle 7 erkennen, dass M. Gaucher Patienten mit MGUS mit 55,6 % vermehrt die Mutation N370S / L444P und M. Gaucher Patienten ohne MGUS mit 52,2 % die Mutation N370S /Andere aufweisen. Der Fisher Exact Test zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Genotypen zwischen den Gruppen.

Genotyp	Non-MGUS n (%)	MGUS n (%)	p-Wert
N370S / N370S	5 (10,9)	1 (11,1)	0,28
N370S /Andere	24 (52,2)	2 (22,2)	
N370S / L444P	14 (30,4)	5 (55,6)	
Andere Mutationen	3 (6,5)	1 (11,1)	
Gesamt	46 (100)	9 (100)	

Tabelle 7: Genotyp bei Non-MGUS und MGUS Patienten mit M. Gaucher
Legende: n = Anzahl, p-Wert = Signifikanzwert, Signifikanzniveau: <0,05

4. Diskussion und Schlussfolgerungen

Der Morbus Gaucher ist eine lysosomale Speicherkrankheit, hervorgerufen durch einen autosomal-rezessiv vererbten Mangel an β -Glucozerebrosidase. Durch die verfügbare Enzyersatztherapie wird der M. Gaucher erfolgreich therapiert und es treten nur sehr selten Nebenwirkungen auf. Der hohe prozentuale Anteil beim letzten Behandlungsstatus mit Enzyersatztherapie von 89% bei den Patienten mit M. Gaucher ohne MGUS und von 90 % bei den Patienten mit M. Gaucher und MGUS in der vorliegenden Studie zeigt die hohe Compliance für die Enzyersatztherapie (Tabelle 2). Durch die therapiebedingte Verbesserung der Prognose des M. Gaucher gewinnen Langzeitkomplikationen wie die Entwicklung einer MGUS oder eines Plasmozytoms an Bedeutung (164–169). Bei den Düsseldorfer und Kölner Gaucher Patienten sollte daher untersucht werden, ob es bereits zu Beginn der Enzyersatztherapie oder im Verlauf der Therapie bestimmte Parameter gibt, die Indikatoren oder Risikofaktoren für die Entwicklung einer MGUS sein können.

Es zeigte sich, dass die M. Gaucher Patienten mit MGUS der vorliegenden Studie signifikant später (im Mittel 12 Jahre später) diagnostiziert wurden als die Patienten ohne MGUS (Tabelle 2). Entsprechend war auch der Beginn der Enzyersatztherapie bei Patienten, die später eine MGUS entwickeln acht Jahre später. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und der ungleichen Stichprobenanzahl zwischen den Gruppen war dieser Unterschied nicht signifikant. Die Analyse der Aktivitätsparameter des M. Gaucher zeigte, dass es bei Diagnosestellung zwischen den Gruppen keinen Unterschied in den Aktivitätsparametern für den M. Gaucher gab (Tabelle 3.2). Dies lässt den Schluss zu, dass eine spätere Diagnose, auch ohne höhere Krankheitsaktivität einen Risikofaktor für die Entwicklung einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher darstellt. Dieses Phänomen ist sehr gut erklärbar durch die Hypothese, dass eine M. Gaucher – assoziierte Gammopathie durch eine chronische Immunstimulation getriggert wird (170). Die Daten der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass die Zeitspanne der chronischen Immunstimulation bei unbehandeltem M. Gaucher mit einem erhöhten Risiko für einen M. Gaucher assoziiert ist. Dies

unterstreicht die Bedeutung einer frühen Diagnosestellung eines M. Gaucher bei entsprechender Symptomatik als auch eines raschen Therapiebeginns für die Prävention von Spätkomplikationen der Erkrankung, wie es für andere Komplikationen des M. Gaucher schon gezeigt wurde (164–169).

Weiterhin fiel auf, dass M. Gaucher Patienten, die im Verlauf eine MGUS entwickelt haben einen signifikant höheren durchschnittlichen BMI zu Beginn der Enzyersatztherapie aufwiesen als M. Gaucher Patienten ohne MGUS (Tabelle 2). Der mittlere BMI in der Gruppe der M. Gaucher Patienten mit MGUS liegt im unteren Bereich einer Preadipositas (BMI 25-30 kg/m²), während der mittlere BMI der Gruppe ohne MGUS im Normbereich liegt. Bei der Interpretation ist jedoch insbesondere der Altersunterschied der verschiedenen Gruppen zu berücksichtigen. Der geschlechterunspezifische BMI in Deutschland liegt im Alter von 40 Jahren (mittleres Alter der Gruppe mit M. Gaucher ohne MGUS bei Beginn der Enzyersatztherapie) bei 25,5 und mit 49 Jahren (mittleres Alter der Gruppe mit M. Gaucher und MGUS bei Beginn der Enzyersatztherapie) bei 26,1 (171). Somit liegt der mittlere BMI der Gruppe mit M. Gaucher und MGUS im Bereich des BMI der allgemeinen Bevölkerung. Angesichts des höheren Lebensalters der Patienten mit MGUS im Vergleich zur Gruppe ohne MGUS ist somit der Unterschied vermutlich primär im Alter im Rahmen einer altersbedingten Gewichtssteigerung zu interpretieren.

Bezogen auf die Pathophysiologie des M. Gaucher kann weiterhin ein niedriges Gewicht Ausdruck einer hohen Krankheitsaktivität, insbesondere bei unbehandelter Erkrankung sein. Andererseits kann ein höheres Gewicht bei M. Gaucher eine niedrigere Krankheitsaktivität oder ein gutes therapeutisches Ansprechen auf die Enzyersatztherapie bedeuten. Der Vergleich von Aktivitätsparametern der Gruppe mit M. Gaucher und MGUS im Vergleich zur Gruppe ohne MGUS bei Therapiebeginn zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3.2), so dass der unterschiedliche mittlere BMI in den beiden Gruppen vermutlich nicht auf eine unterschiedliche Ausprägung bzw. Aktivität der Erkrankung vor Therapiebeginn zurückzuführen ist. Somit ist der unterschiedliche BMI zwischen den beiden Gruppen am ehesten als altersbedingt zu werten und kann nicht einer unterschiedlichen Krankheitsaktivität zugeschrieben werden. Rückschlüsse auf ein verändertes

Gewicht als Risikofaktor für die Entwicklung einer MGUS können somit nicht gezogen werden.

Beim Blutbild (Tabelle 3.1), den Aktivitätsparametern (Tabelle 3.2), der Elektrophorese (Tabelle 3.3) sowie den Leberfunktionswerten (Tabelle 3.4) zeigten sich zu Beginn der Enzyersatztherapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der M. Gaucher Patienten mit oder ohne MGUS. Somit kann anhand dieser genannten Labordaten keine Aussage zum späteren Risiko für die Entwicklung einer MGUS bei M. Gaucher Patienten getroffen werden. Einschränkend muss auch bei der Interpretation dieser Daten das bereits oben diskutierte Problem der ungleichen Stichprobengrößen berücksichtigt werden.

In 75% der Fälle zeigt sich beim M. Gaucher eine Knochenbeteiligung (34) und die daraus resultierenden Knochen- und Gelenkveränderungen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten mit nicht - neuropathischer Verlaufsform enorm (39–41). Zu den Skelettmanifestationen zählen Osteopenie, Erlenmeyer-Kolben-Deformität, Knochennekrosen, Knochenkrisen, Knochenschmerzen und Knochenfrakturen (34, 39–41), sowie Wachstumsverzögerungen im Kindesalter (54–56). In der vorliegenden Studie sollte daher untersucht werden, ob ein bereits zu Beginn der Enzyersatztherapie vorliegender starker Knochenbefallstyp ein größeres Risiko für die Entwicklung einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher darstellt. Will man die Schwere des Knochenbefalls quantifizieren, sind der Düsseldorf Gaucher Score (132, 133) zusammen mit der Morphologie des Knochenmarksbefalls (132, 133) probate und in Studien vielfach verwendete Parameter. In der Studie zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen bei den Knochenmanifestationen zu Beginn der Enzyersatztherapie gab. Weder die Knochenbefallsverteilung (Tabelle 4.1) zwischen den zwei Gruppen, noch der Düsseldorfer Gaucher Score (Tabelle 4.2) oder die Verteilung der unterschiedlichen Knochenmorphologietypen (Tabelle 4.3) unterschieden sich in den beiden Gruppen signifikant. Somit kann anhand der Knochenmanifestationen zu Beginn der Enzyersatztherapie keine Aussage zum späteren Risiko für die Entwicklung einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher getroffen werden. Bei der Interpretation müssen auch hierbei wieder die ungleichen Stichprobengrößen berücksichtigt werden.

Die Bedeutung der Enzyersatztherapie und ihre Wirksamkeit für die Behandlung der Gaucher Patienten wurde von verschiedenen Autoren in etlichen Arbeiten belegt. 1994 beschrieb Zimran eine Studie mit 29 Gaucher-Patienten, die 3-mal wöchentlich eine Dosis Enzyersatztherapie erhielten und somit insgesamt 30 IE/kg Körpergewicht monatlich erhielten (172). Dies entspricht einer Dosis von 15 IE/kg Körpergewicht/2 Wochen. Insgesamt hatte sich das Lebervolumen innerhalb von 12 Monaten um 34,9% und das Milzvolumen um 44,3 % verringert, das Hämoglobin war im Mittel um 1,33 g/dl und die Thrombozyten um 33610/ μ l angestiegen. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bei der Studie von Beutler (173), der ebenfalls die „Low-dose-high-frequency“ Enzyersatztherapie benutzte. Die Ergebnisse unterscheiden sich auch nicht signifikant von denen durch Barton (174), Fallet (175) und Pastores (176) beschriebenen Ergebnissen, deren Studien nach der „High-dose-low-frequency“ Enzyersatztherapie angelegt waren.

Im Rahmen der Untersuchung der Bedeutung der Therapie für die Entwicklung einer MGUS stellte sich in der vorliegenden Arbeit die Frage, ob sich die beiden Gruppen in der applizierten Dosis der Enzyersatztherapie und in der Entwicklung der Aktivitätsparameter des M. Gaucher unter Enzyersatztherapie unterschieden. Bei den Düsseldorfer und Kölner M. Gaucher Patienten führten 89 % (81 von 91 Patienten) der M. Gaucher Patienten ohne MGUS und 90 % (9 von 10 Patienten) der M. Gaucher Patienten mit MGUS bei der letzten Kontrolluntersuchung regelmäßig eine Enzyersatztherapie durch (Tabelle 2). Dies spricht für eine außerordentlich hohe Compliance und für die Verträglichkeit der Enzyersatztherapie. Bei den Patienten unter Enzyersatztherapie konnte innerhalb von 5 Jahren nach Therapiebeginn die Medikamentendosis signifikant sowohl in der Gruppe der M. Gaucher Patienten mit MGUS, als auch in der Gruppe der M. Gaucher Patienten ohne MGUS reduziert werden (Tabelle 5). Diese Tatsache und die in beiden Gruppen rückläufigen Aktivitätsparameter weisen auf eine deutliche klinische Besserung unter Therapie hin, so dass eine niedrigere Dosis als Erhaltungstherapie eingesetzt werden konnte. Es zeigte sich allerdings eine Tendenz, dass M. Gaucher Patienten mit MGUS in der vorliegenden Studie in den ersten 5 Jahren nach Therapiebeginn mit Enzyersatztherapie eine stärkere Dosisreduzierung der Enzyersatztherapie

zu verzeichnen hatten als die M. Gaucher Patienten ohne MGUS (Tabelle 5 und Abb.5). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bereits durchgeführte Studien zeigen, dass eine Enzyersatztherapie nach dem low-dose Prinzip nur zu Beginn der Therapie Unterschiede in der Verbesserung der Aktivitätsparameter bewirkt, im Vergleich zu einer high-dose Therapie (172, 177). Nach einer längeren Behandlung sind diese Unterschiede nicht mehr signifikant (172, 177). Ob M. Gaucher Patienten mit einer reduzierten Enzyersatzdosis ein erhöhtes Risiko aufweisen eine MGUS zu entwickeln als mit hoher Enzyersatzdosis ist in der Literatur nicht beschrieben worden. Auch wiesen in der vorliegenden Studie die Patienten mit M. Gaucher und MGUS nach 2 Jahren Enzyersatztherapie keine signifikanten Unterschiede in den bestimmten Aktivitätsparametern gegenüber den M. Gaucher Patienten ohne MGUS auf. Aufgrund zu vieler fehlender Daten der Aktivitätsparameter zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Beginn der Enzyersatztherapie konnte dieser Zeitraum nicht ausgewertet werden. Die Frage, ob bei niedriger Erhaltungstherapie das langfristige Risiko steigt eine MGUS zu entwickeln muss somit offenbleiben. Zukünftige multizentrische Studien mit höheren Patientenzahlen und ausreichender statistischer „Power“ könnten die Frage klären, welche Applikationsweise der Enzyersatztherapie das geringste Risiko hat, dass Patienten mit M. Gaucher eine MGUS entwickeln.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass es innerhalb von 2 Jahren Enzyersatztherapie zu signifikanten Verbesserungen bei allen klinischen und laborchemischen Parametern bei M. Gaucher Patienten ohne MGUS gekommen ist (Tabelle 6). Die Patienten mit M. Gaucher und MGUS zeigten bei allen klinischen und laborchemischen Parametern einen Trend zur Verbesserung von Parametern innerhalb von 2 Jahren Enzyersatztherapie (Tabelle 6), der jedoch nicht signifikant war. Dies lässt sich vermutlich wieder mit der Ungleichheit der beiden Gruppengrößen erklären, bei der durch eine zu geringe Stichprobengröße in einer Gruppe, eine Verbesserung von Parametern vermutlich nicht zu signifikanten Ergebnissen führt. Dafür spricht außerdem, dass sich die beiden Patientengruppen (MGUS und Non-MGUS) hinsichtlich der Veränderungen der jeweiligen Parameter über die beiden Zeitpunkte hinweg (Differenzen der jeweiligen Parameter vor Enzyersatztherapie und zwei Jahre nach

Enzymersatztherapie) nicht signifikant unterscheiden (Tabelle 6). Somit lässt die Studie aufgrund der zu kleinen Fallzahl keine Aussage zu, ob ein Patient mit M. Gaucher, der im Verlauf eine MGUS entwickelt, ein anderes Ansprechen auf die Enzymersatztherapie zeigt im Vergleich zu M. Gaucher Patienten ohne MGUS.

Mehr als 100 krankheitsauslösende Mutationen bei Gaucher - Patienten sind bis heute bekannt, wobei nur N370S (1226G), 84GG, L444P (1448C) und IVS2 + 1, D409H (1342C), R496H (1604A) und F213I (754T) signifikant gehäuft in verschiedenen Populationen auftreten (73–77). Die phänotypischen Merkmale sowie die Mutationen des M. Gaucher unterscheiden sich in den unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen. Bei den Ashkenazi – Juden kommt fast ausschließlich der nicht – neuropathische M. Gaucher vorrangig mit den Genotypen N370S (71–73, 78) und 84GG vor (71, 73, 78), wobei homozygote N370S Mutationen einen eher milden Verlauf aufweisen (71–73, 78) und Kombinationen aus N370S/L444P und 84GG eine relativ schwere nicht - neuropathische Verlaufsform mit frühem Krankheitsbeginn auslösen können (73, 78). In Nordschweden wiederum wurde gehäuft der chronisch neuropathische Typ, als sogenannter norrbottnischer Typ mit homozygoter Mutation L444P gefunden (67, 79). In der kaukasischen, nicht-jüdischen Population sind die Mutationen N370S und L444P am häufigsten, wobei das Vorhandensein der N370S Mutation häufig mit der nicht – neuropathischen Verlaufsform einhergeht und bei homozygoten L444P Mutationen es oft zum neuropathischem Typ des M. Gaucher kommt (73, 80–82). Somit determiniert eine zugrunde legende Mutation einerseits die Schwere, als auch die Art der Organmanifestation des M. Gaucher.

In der vorliegenden Arbeit zeigte ein Fisher Exact Test bei den Düsseldorfer und Kölner M. Gaucher Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Genotypen zwischen M. Gaucher Patienten mit und ohne MGUS (Tabelle 7). Deskriptiv lässt sich allerdings aus Tabelle 7 erkennen, dass die Düsseldorfer und Kölner M. Gaucher Patienten mit MGUS mit 55,6 % vermehrt die Mutation N370S / L444P aufweisen. Wie in der Literatur beschrieben, handelt es sich dabei um einen Genotyp, der eine relativ schwere nicht - neuropathische Verlaufsform des M. Gaucher mit frühem Krankheitsbeginn auslösen kann (73,

78). Ob dieser Genotyp auch ein erhöhtes Risiko besitzt, eine Entwicklung zu einer MGUS oder einem Plasmozytom zu begünstigen, ist anhand der kleinen Gruppe an M. Gaucher Patienten mit MGUS nicht zu beantworten und bedarf der Analyse in einer größeren Studie.

Abschließend zusammengefasst stellt eine spätere Diagnose, auch ohne höhere Krankheitsaktivität einen Risikofaktor für die Entwicklung einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher dar. Aufgrund des unterschiedlichen mittleren Alters der beiden Gruppen ist der signifikant höhere BMI von 2,6 kg/m² der Patienten mit M. Gaucher und MGUS am ehesten als altersbedingt zu werten und kann nicht einer unterschiedlichen Krankheitsaktivität zugeschrieben werden. Schlussfolgernd ist für die Vermeidung der Entwicklung einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher eine frühe Diagnosestellung und ein früher Therapiebeginn essenziell und eine spätere Diagnosestellung stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer MGUS dar. Der Phänotyp (z.B. starker Knochenbefallstyp) und Genotyp des M. Gaucher zeigten zwar in der vorliegenden Studie für die Entwicklung einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher keine Signifikanz, dennoch könnten möglicherweise durch Multicenterstudien mit höheren Patientenzahlen weitere Risikofaktoren zur Entwicklung einer MGUS bei Patienten mit M. Gaucher identifiziert werden. Auch ob bei niedriger Erhaltungsdosis mit Enzyersatztherapie das langfristige Risiko steigt eine MGUS zu entwickeln und welche Applikationsweise der Enzyersatztherapie das geringste Risiko hat, dass Patienten mit M. Gaucher eine MGUS entwickeln, könnten zukünftige multizentrische Studien mit höheren Patientenzahlen und ausreichender statistischer „Power“ klären.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Gaucher PCE. De l'épithélioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie [thèse de médecine de Paris]. Paris; 1882.
2. Brill NEAM, Mandlebaum FSMD, and Libman EMD. Primary Splenomegaly - Gaucher Type. Report on one of four cases occurring in a single generation of one family. *Journal of the Medical Sciences* 1905; 129:491–503.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, and Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA* 1999; 281:249–254.
4. Cox TM and Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillière's Clinical Haematology* 1997; 10:657–689.
5. Brady RO, Kanfer JN, and Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1965; 18:221–225.
6. Brady RO, Kanfer JN, Bradley RM, and Shapiro D. Demonstration of a deficiency of glucocerebroside-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 1966; 45:1112–1115.
7. Oberling C and Woringer P. La maladie de Gaucher chez la nourisson. *Rev Fr Pédiatr* 1927; 3:475–532.
8. Aghion H. La Maladie de Gaucher dans l'enfance (forme cardio-rénale) [thèse de médecine]. Paris: Faculte de Medecine de Paris; 1934.
9. Ginns EI, Choudary PV, Tsuji S, Martin B, Stubblefield B, Sawyer J, Hozier J, and Barranger JA. Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: implications for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82:7101–7105.
10. Pentchev PG, Brady RO, Hibbert SR, Gal AE, Shapiro D, and Cambier W. Isolation and Characterization of Glucocerebrosidase from Human Placental Tissue. *J Biol Chem* 1973; 248:5256–5261.

11. Pentchev PG, Brady RO, Gal AE, and Hibbert SR. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Sustained clearance of accumulated glucocerebroside in Gaucher's disease following infusion of purified glucocerebrosidase. *J MOLEC MED* 1975; 1:73–78.
12. Furbish FS, Blair HE, Shiloach J, Pentchev PG, and Brady RO. Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: large-scale purification of glucocerebrosidase suitable for human administration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74:3560–3563.
13. Brady RO. Enzyme replacement in shingolipidoses. In: Barranger, JA, Brady RO, eds. *The Molecular Basis of Lysosomal Storage Disorders*. Academic Press 1984; 461–478.
14. Brady RO, Pentchev PG, and Gal AG. Investigations in enzyme replacement therapy in lipid storage diseases. *Fed Proc* 1975; 34:1310–1315.
15. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, and Dekaban AS. Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency - Use of Purified Glucocerebrosidase in Gaucher's Disease. *New England Journal of Medicine* 1974; 291:989–993.
16. Murray GJ. Lectin-specific targeting of lysosomal enzymes to reticuloendothelial cells. *Meth Enzymol* 1987; 149:25–42.
17. Sato Y and Beutler E. Binding, internalization, and degradation of mannose-terminated glucocerebrosidase by macrophages. *J Clin Invest* 1993; 91:1909–1917.
18. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, Mankin HJ, Murray GJ, Parker RI, Argoff CE, Grewal RP, and Yu K-T. Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency — Macrophage-Targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1464–1470.
19. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, Parker C, Schiffmann R, Hill SC, and Brady RO. Enzyme therapy in

- type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122:33–39.
20. Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, Wang N, Bhirangi K, Cohn GM, and Elstein D. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010; 115:4651–4656.
21. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebíček M, Platt F, Butters T, Dwek R, Moyses C, Gow I, Elstein D, and Zimran A. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *The Lancet* 2000; 355:1481–1485.
22. Niederau C, Beck M, vom Dahl S, Mengel E, and Poll W. „Diagnose und Therapie bei Morbus Gaucher“. Vol. 2. Bremen: UNI-MED; 2012.
23. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Pastores GM, Kamath RS, Rosenthal DI, Kaper M, Singh T, Puga AC, and Peterschmitt MJ. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 2010; 116:4095–4098.
24. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, and Puga AC. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 385:2355–2362.
25. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Ortega A, Shankar S, Solano MH, Ross L, Angell J, and Peterschmitt MJ. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:695–706.

26. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris H, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Ortega A, Gaemers SJM, Tayag R, and Peterschmitt MJ. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol* 2017; 92:1170–1176.
27. Barranger J and Ginns EI. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher Disease. In: *The metabolic basis of inherited disease*. C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, and D. Valle, editors. New York: McGraw-Hill 1989; 1677–1698.
28. Aerts JM and Hollak CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10:691–709.
29. Piran S, Roberts A, Patterson MA, and Amato D. The clinical course of untreated Gaucher disease in 22 patients over 10 years: Hematological and skeletal manifestations. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2009; 43:289–293.
30. Poll LW, Koch J-A, Willers R, Aerts H, Scherer A, Häussinger D, Mödder U, and vom Dahl S. Correlation of Bone Marrow Response with Hematological, Biochemical, and Visceral Responses to Enzyme Replacement Therapy of Nonneuronopathic (Type 1) Gaucher Disease in 30 Adult Patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2002; 28:209–220.
31. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, and Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93:1288–1292.
32. Grabowski GA, Saal HM, Wenstrup RJ, and Barton NW. Gaucher disease: a prototype for molecular medicine. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1996; 23:25–55.
33. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *European Journal of Internal Medicine* 2006; 17:S2–S5.

34. Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clinical Genetics* 2004; 65:77–86.
35. vom Dahl S and Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24:619–628.
36. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011; 118:1463–1471.
37. Chen M and Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:851–853.
38. Pastores GM and Hughes DA. Gaucher Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, and Amemiya A, editors. *Gaucher Disease*. Seattle (WA): GeneReviews® University of Washington, Seattle; 2000.
39. Pastores GM, Patel MJ, and Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:175–180.
40. Sims K, Pastores G, Weinreb N, Barranger J, Rosenbloom B, Packman S, Kaplan P, Mankin H, Xavier R, Angell J, Fitzpatrick M, and Rosenthal D. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet* 2008; 73:430–440.
41. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, and Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *BJR* 2002; 75:A2–A12.
42. Goldblatt J and Beighton P. Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *British Journal of Dermatology* 1984; 111:331–334.
43. Chu FC, Rodrigues MM, Cogan DG, and Barranger JA. The pathology of pingueculae in Gaucher's disease. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1984; 4:7–11.
44. Pastores GM, Barnett NL, Bathan P, and Kolodny EH. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:641–645.

45. Marie JP, Tulliez M, Tricottet-Paczinski V, Reynes M, and Diebold J. Gaucher's Disease with Monoclonal Gammopathy. *Scandinavian Journal of Haematology* 1982; 28:54–58.
46. Marti GE, Ryan ET, Papadopoulos NM, Filling-Katz M, Barton N, Fleischer TA, Rick M, and Gralnick HR. Polyclonal B-cell lymphocytosis and hypergammaglobulinemia in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 1988; 29:189–194.
47. Shiran A, Brenner B, Laor A, and Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with gaucher disease. *Cancer* 1993; 72:219–224.
48. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, and Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005; 105:4569–4572.
49. de Fost M, vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Häussinger D, and Hollak CEM. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2006; 36:53–58.
50. Landgren O, Turesson I, Gridley G, and Caporaso NE. Risk of malignant disease among 1525 adult male US Veterans with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2007; 167:1189–1194.
51. Perales M, Cervantes F, Cobo F, and Montserrat E. Non-Hodgkin's Lymphoma Associated with Gaucher's Disease. *Leukemia & Lymphoma* 1998; 31:609–612.
52. Xu R, Mistry P, Mckenna G, Emre S, Schiano T, Bu-Ghanim M, Levi G, and Fiel MI. Hepatocellular Carcinoma in Type 1 Gaucher Disease: A Case Report with Review of the Literature. *Seminars in Liver Disease* 2005; 25:226–229.
53. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, Meeker DP, and Goldman ME. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002; 77:91–98.

54. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, Harris CM, Kaplan P, McHugh K, Mengel E, and Vellodi A. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004; 163:67–75.
55. Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Gribble TJ, Wappner RS, Wisch JS, and Weinreb NJ. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *The Journal of Pediatrics* 1996; 129:149–153.
56. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, Phillip M, Yaniv Y, and Cohen IJ. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J* 2000; 2:158–163.
57. Santamaria F, Parenti G, Guidi G, Filocamo M, Strisciuglio P, Grillo G, Farina V, Sarnelli P, Rizzolo MG, Rotondo A, and Andria G. Pulmonary Manifestations of Gaucher Disease: An Increased Risk for L444P Homozygotes? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 157:985–989.
58. Sidransky E, Tayebi N, Stubblefield BK, Eliason W, Klineburgess A, Pizzolato GP, Cox JN, Porta J, Bottani A, and DeLozier-Blanchet CD. The clinical, molecular, and pathological characterisation of a family with two cases of lethal perinatal type 2 Gaucher disease. *J Med Genet* 1996; 33:132–136.
59. Stone DL and Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. *Adv Pediatr* 1999; 46:409–440.
60. Sherer DM, Metlay LA, Sinkin RA, Mongeon C, Lee RE, and Woods JR. Congenital ichthyosis with restrictive dermopathy and gaucher disease: A new syndrome with associated prenatal diagnostic and pathology findings. *Obstetrics & Gynecology* 1993; 81:842.
61. Stone D, Carey W, Christodoulou J, Sillence D, Nelson P, Callahan M, Tayebi N, and Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: the collodion baby phenotype revisited. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:F163–F166.

62. Harris CM, Shawkat F, Russell-Eggitt I, Wilson J, and Taylor D. Intermittent horizontal saccade failure ('ocular motor apraxia') in children. *British Journal of Ophthalmology* 1996; 80:151–158.
63. Patterson MC, Horowitz M, Abel RB, Currie JN, Yu KT, Kaneshki C, Higgins JJ, O'Neill RR, Fedio P, and Pikus A. Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology* 1993; 43:1993–1997.
64. Frei KP and Schiffmann R. Myoclonus in Gaucher disease. *Adv Neurol* 2002; 89:41–48.
65. Tibblin E, Dreborg S, Erikson A, Håkansson G, and Svennerholm L. Hematological findings in the Norrbottnian type of Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 1982; 139:187–191.
66. Kyllerman M, Conradi N, Månsson J-E, Percy AK, and Svennerholm L. Rapidly Progressive Type III Gaucher Disease: Deterioration Following Partial Splenectomy. *Acta Paediatrica* 1990; 79:448–453.
67. Erikson A. Gaucher disease--Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 326:1–42.
68. Erikson A, Karlberg J, Skogman A-L, and Dreborg S. Gaucher disease (type III): Intellectual profile. *Pediatric Neurology* 1987; 3:87–91.
69. Erikson A and Wahlberg I. Gaucher disease — Norrbottnian type Ocular abnormalities. *Acta Ophthalmologica* 1985; 63:221–225.
70. Dreborg S, Erikson A, and Hagberg B. Gaucher disease--Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Pediatr* 1980; 133:107–118.
71. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, Smolec JM, McPherson RA, West C, and Gelbart T. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1993; 52:85–88.

72. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, and Beutler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 1991; 49:855–859.
73. Sibille A, Eng CM, Kim SJ, Pastores G, and Grabowski GA. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1993; 52:1094–1101.
74. Kawame H and Eto Y. A new glucocerebrosidase-gene missense mutation responsible for neuronopathic Gaucher disease in Japanese patients. *Am J Hum Genet* 1991; 49:1378–1380.
75. Cormand B, Vilageliu L, Burguera JM, Balcells S, González-Duarte R, Grinberg D, and Chabás A. Gaucher disease in Spanish patients: Analysis of eight mutations. *Human Mutation* 1995; 5:303–309.
76. He GS and Grabowski GA. Gaucher disease: A G+1----A+1 IVS2 splice donor site mutation causing exon 2 skipping in the acid beta-glucosidase mRNA. *Am J Hum Genet* 1992; 51:810–820.
77. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, Zimran A, and West C. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood* 1992; 79:1662–1666.
78. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, and Beutler E. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:337–353.
79. Dahl N, Lagerström M, Erikson A, and Pettersson U. Gaucher disease type III (Norrbotnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet* 1990; 47:275–278.
80. Grabowski GA. Gaucher Disease: Gene Frequencies and Genotype/Phenotype Correlations. *Genetic Testing* 1997; 1:5–12.
81. Tsuji S, Martin BM, Barranger JA, Stubblefield BK, LaMarca ME, and Ginns EI. Genetic heterogeneity in type 1 Gaucher disease: multiple genotypes in Ashkenazic and non-Ashkenazic individuals. *PNAS* 1988; 85:2349–2352.

82. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Stubblefield BK, Mayor JA, Barranger JA, and Ginns EI. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1987; 316:570–575.
83. Kim J-W, Liou BB, Lai M-Y, Ponce E, and Grabowski GA. Gaucher disease: Identification of three new mutations in the Korean and Chinese (Taiwanese) populations. *Human Mutation* 1996; 7:214–218.
84. Abrahamov A, Elstein D, Zimran A, Farber B, Glaser Y, Gross-Tsur V, Hadas-Halpern I, Ronen S, Horowitz M, and Tafakjdi M. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *The Lancet* 1995; 346:1000–1003.
85. Chabás A, Cormand B, Grinberg D, Burguera JM, Balcells S, Merino JL, Mate I, Sobrino JA, González-Duarte R, and Vilageliu L. Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *Journal of Medical Genetics* 1995; 32:740–742.
86. Christomanou H, Aignesberger A, and Linke RP. Immunochemical characterization of two activator proteins stimulating enzymic sphingomyelin degradation in vitro. Absence of one of them in a human Gaucher disease variant. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1986; 367:879–890.
87. Brady RO, Kanfer J, and Shapiro D. The Metabolism of Glucocerebrosides I. Purification and properties of a glucocerebroside-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem* 1965; 240:39–43.
88. de Fost M, Aerts JMFG, and Hollak CEM. Gaucher disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions. *Neth J Med* 2003; 61:3–8.
89. Suzuki K. Glucosylceramide and related compounds in normal tissues and in Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95:219–230.
90. Ullman MD and McCluer RH. Quantitative analysis of plasma neutral glycosphingolipids by high performance liquid chromatography of their perbenzoyl derivatives. *J Lipid Res* 1977; 18:371–378.

91. Strasberg PM, Warren I, Skomorowski MA, and Lowden JA. HPLC analysis of neutral glycolipids: an aid in the diagnosis of lysosomal storage disease. *Clinica Chimica Acta* 1983; 132:29–41.
92. Dahl SV, Poll LW, and Häussinger D. Clinical monitoring after cessation of enzyme replacement therapy in m. gaucher. *British Journal of Haematology* 2001; 113:1084–1085.
93. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, and Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM* 1997; 90:19–25.
94. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, and Yatziv S. Cytokines in Gaucher's disease. *European Cytokine Network* 1999; 10:205–10.
95. Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A, Dimitriou E, Van Weely S, Hollak CEM, Van Oers MHJ, and Aerts JMFG. Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in Gaucher disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1996; 1317:219–222.
96. Hollak CEM, Evers L, Aerts JMFG, and van Oers MHJ. Elevated Levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in Type 1 Gaucher Disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 1997; 23:201–212.
97. Mizukami H, Mi Y, Wada R, Kono M, Yamashita T, Liu Y, Werth N, Sandhoff R, Sandhoff K, and Proia RL. Systemic inflammation in glucocerebrosidase-deficient mice with minimal glucosylceramide storage. *J Clin Invest* 2002; 109:1215–1221.
98. Soffer D, Yamanaka T, Wenger DA, Suzuki K, and Suzuki K. Central nervous system involvement in adult-onset Gaucher's disease. *Acta Neuropathol* 1980; 49:1–6.
99. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, and Zimran A. The

Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160:2835–2843.

100. Elstein D, Tiomkin M, Hadas-Halpern I, and Zimran A. Organ volume by computed tomography correlates with longitudinal axis on ultrasound in patients with Gaucher disease. *Ultrasound Q* 2011; 27:225–228.

101. James SP, Stromeyer FW, Chang C, and Barranger JA. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology* 1981; 80:126–133.

102. Saranjam H, Sidransky E, Levine W, Zimran A, and Elstein D. Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease: Mandible and dental features of Gaucher disease. *Oral Diseases* 2012; 18:421–429.

103. Lustmann J, Ben-Yehuda D, Somer M, and Ulmansky M. Gaucher's disease affecting the mandible and maxilla. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1991; 20:7–8.

104. Schwartz MR, Weycer JS, and McGavran MH. Gaucher's Disease Involving the Maxillary Sinuses. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 1988; 114:203–206.

105. Heasman PA. Mandibular lesions in gaucher disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1991; 72:506.

106. Bender IB. Dental observations in Gaucher's disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1959; 12:546–561.

107. Fischman SL, Elstein D, Sgan-Cohen H, Mann J, and Zimran A. Dental profile of patients with Gaucher disease. *BMC Oral Health* 2003; 3:4.

108. Sasaki T and Tsukahara S. New Ocular Findings in Gaucher's Disease: A Report of Two Brothers. *OPH* 1985; 191:206–209.

109. Petrohelos M, Tricoulis D, Kotsiras I, and Vouzoukos A. Ocular Manifestations of Gaucher's Disease. *American Journal of Ophthalmology* 1975; 80:1006–1007.

110. Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, and Zimran A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *The Lancet* 1998; 351:1544–1546.
111. vom Dahl S, Niederau C, and Häussinger D. Loss of vision in Gaucher's disease and its reversal by enzyme-replacement therapy. *N Engl J Med* 1998; 338:1471–1472.
112. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, and Zimran A. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *The American Journal of Medicine* 2002; 113:112–119.
113. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, Hughes D, Wraith JE, and Cox TM. Osseous Manifestations of Adult Gaucher Disease in the Era of Enzyme Replacement Therapy. *Medicine* 2011; 90:52–60.
114. Mikosch P and Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160:609–624.
115. Poll L, Koch J, vom Dahl S, Sarbia M, Scherer A, Cohnen M, Niederau C, Häussinger D, and Mödder U. Pseudotumors in Gaucher disease. *Gaucher Clin Persp* 2004; 11:7–14.
116. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, and Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *American Journal of Hematology* 1999; 61:103–106.
117. Giona F, Palumbo G, Amendola A, Santoro C, and Mazzuconi MG. Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy (ERT). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4:1831–1833.
118. Spectre G, Roth B, Ronen G, Rosengarten D, Elstein D, Zimran A, Varon D, and Revel-Vilk S. Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is

associated with a risk of mucosal bleeding. *British Journal of Haematology* 2011; 153:372–378.

119. Niederau C, vom Dahl S, and Häussinger D. First long-term results of imiglucerase therapy of type 1 Gaucher disease. *Eur J Med Res* 1998; 3:25–30.

120. vom Dahl S, Mönnighoff I, and Häussinger D. Decrease of plasma taurine in Gaucher disease and its sustained correction during enzyme replacement therapy. *Amino Acids* 2000; 19:585–592.

121. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CEM, Maas M, Bleijlevens B, van Breemen MJ, van Meurs M, Boven LA, Laman JD, Moran MT, Cox TM, and Aerts JMFG. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2004; 103:33–39.

122. van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JSA, Laman JD, Boot RG, Maas M, Hollak CEM, Aerts JM, and Rezaee F. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β levels in type 1 Gaucher disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2007; 1772:788–796.

123. van Breemen MJ, de Fost M, Maas M, Wiersma MG, Hollak CEM, Poll LW, vom Dahl S, Boot RG, and Aerts JMFG. Different dose-dependent correction of MIP-1 β and chitotriosidase during initial enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:274–279.

124. Deibener J, Kaminsky P, Jacob C, Dousset B, Klein M, and Duc M. Enzyme replacement therapy decreases hypergammaglobulinemia in Gaucher's disease. *Haematologica* 1998; 83:479–480.

125. MacDonald M, McCathie M, Faed MJ, Pringle R, Goodall HB, Beck JS, Tudhope GR, Mitchell PE, Wood AJ, Guthrie W, and Shaw D. Proceedings: Gaucher's disease with biclonal gammopathy. *Journal of Clinical Pathology* 1975; 28:757.

126. Brady K, Corash L, and Bhargava V. Multiple myeloma arising from monoclonal gammopathy of undetermined significance in a patient with Gaucher's disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*; Northfield 1997; 121:1108–11.
127. Torralba MA, Olivera S, Bureo JC, Dalmau J, Nuñez R, León P, and Villarrubia J. Residual enzymatic activity as a prognostic factor in patients with Gaucher disease type 1: correlation with Zimran and GAUSS-I index and the severity of bone disease. *QJM* 2016; 109:449–452.
128. Watad S, Abu-Saleh N, Yousif A, Agbaria A, and Rosenbaum H. The role of high density lipoprotein in Type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2018; 68:43–46.
129. Rocco MD, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, Mariani G, and Cappellini MD. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica* 2008; 93:1211–1218.
130. Di Rocco M. Disease severity scoring systems for Gaucher disease. *Clinical Therapeutics* 2009; 31:S185.
131. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu W-L, Mankin H, Martins AM, Sawyer C, Dahl SV, Yeh MS, and Zimran A. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genetics in Medicine* 2010; 12:44–51.
132. Maas M, Poll LW, and Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *The British Journal of Radiology* 2002; 75:A13–A24.
133. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, Scherer A, Boerner D, Niederau C, Häussinger D, and Mödder U. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol* 2001; 30:496–503.

134. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JFMG, and den Heeten GJ. Quantification of Bone Involvement in Gaucher Disease: MR Imaging Bone Marrow Burden Score as an Alternative to Dixon Quantitative Chemical Shift MR Imaging—Initial Experience. *Radiology* 2003; 229:554–561.
135. Niederau C, Rolfs A, vom Dahl S, Häussinger D, Poll LW, Mengel E, and Beck M. [Diagnosis and therapy of Gaucher disease. Current recommendations of German therapy centers in the year 2000]. *Med Klin (Munich)* 2001; 96:32–39.
136. Beutler E and Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood* 1990; 76:646–648.
137. Verderese CL, Graham OC, Holder-McShane CA, Harnett NE, and Barton NW. Gaucher's disease: a pilot study of the symptomatic responses to enzyme replacement therapy. *J Neurosci Nurs* 1993; 25:296–301.
138. Niederau C, Holderer A, Heintges T, and Strohmeyer G. Glucocerebrosidase for treatment of Gaucher's disease: first German long-term results. *Journal of Hepatology* 1994; 21:610–617.
139. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, and Norman DK. Quality of Life Assessment in Adults with Type 1 Gaucher Disease. *Quality of Life Research* 1999; 8:263–268.
140. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, and Elsas LJ. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res* 1998; 7:521–534.
141. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, Doppelt S, and Mankin HJ. Bone and bone marrow changes in Gaucher disease: evaluation with quantitative CT. *Radiology* 1989; 170:143–146.
142. Poll LW, Dahl S vom, Koch J-A, Börner D, Willers R, Cohnen M, Jung G, Scherer A, Niederau C, Häussinger D, and Mödder U. Morbus Gaucher: Analyse der Knochenmarkveränderungen in der MRT während Enzyersatztherapie. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173:931–937.

143. Mistry PK, Wraight EP, and Cox TM. Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gaucher's disease. *The Lancet* 1996; 348:1555–1559.
144. Prows CA, Sanchez N, Daugherty C, and Grabowski GA. Gaucher disease: Enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *American Journal of Medical Genetics* 1997; 71:16–21.
145. Erikson A, Åström M, and Månsson JE. Enzyme Infusion Therapy of the Norrbottnian (Type 3) Gaucher Disease. *Neuropediatrics* 1995; 26:203–208.
146. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, Rolfs A, Tytki-Szymanska A, and Neuronopathic Gaucher Disease Task Force of the European Working Group on Gaucher Disease. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:319–327.
147. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, Brady RO, Barton NW, and Schiffmann R. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *The Journal of Pediatrics* 2001; 138:539–547.
148. Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tytki-Szymanska A, and Vellodi A. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: Review of 55 cases. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:935–942.
149. Lee KO, Luu N, Kaneski CR, Schiffmann R, Brady RO, and Murray GJ. Improved intracellular delivery of glucocerebrosidase mediated by the HIV-1 TAT protein transduction domain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 337:701–707.
150. Pastores GM and Barnett NL. Substrate reduction therapy: miglustat as a remedy for symptomatic patients with Gaucher disease type 1. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2003; 12:273–281.

151. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Abrahamov A, Bar-Ziv Y, Schwartz A, and Foldes J. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *The Lancet* 1995; 345:1479–1480.
152. Beutler E, Kay A, Saven A, Garver P, Thurston D, Dawson A, and Rosenbloom B. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 1991; 78:1183–1189.
153. Ida H, Rennert OM, Kato S, Ueda T, Oishi K, Maekawa K, and Eto Y. Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22:63–73.
154. Zimran A and Elstein D. Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358:961–966.
155. Hollak CEM, Corssmit EPM, Aerts JMFG, Endert E, Sauerwein HP, Romijn JA, and van Oers MHJ. Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease. *The American Journal of Medicine* 1997; 103:185–191.
156. Ponce E, Moskovitz J, and Grabowski G. Enzyme Therapy in Gaucher Disease Type 1: Effect of Neutralizing Antibodies to Acid β -Glucosidase. *Blood* 1997; 90:43–48.
157. Smanik EJ, Tavill AS, Jacobs GH, Schafer IA, Farquhar L, Weber FL, Mayes JT, Schulak JA, Petrelli M, Zirzow GC, Oliver KL, Miller SPF, and Brady RO. Orthotopic Liver Transplantation in Two Adults with Niemann-Pick and Gaucher's Diseases: Implications for the Treatment of Inherited Metabolic Disease. *Hepatology* 1993; 17:42–49.
158. Young E, Chatterton C, Vellodi A, and Winchester B. Plasma chitotriosidase activity in Gaucher disease patients who have been treated either by bone marrow transplantation or by enzyme replacement therapy with alglucerase. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:595–602.

159. Hollak CEM, Belmatoug N, Cole JA, Dahl S vom, Deegan PB, Goldblatt J, Rosenbloom B, Dussen L van, Tytki-Szymańska A, Weinreb NJ, Zimran A, and Cappellini MD. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4–5 years. *British Journal of Haematology* 2012; 158:528–538.
160. Dahl S vom, Poll L, Rocco MD, Ciana G, Denes C, Mariani G, and Maas M. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Current Medical Research and Opinion* 2006; 22:1045–1064.
161. Ostlere L, Warner T, Meunier PJ, Hulme P, Hesp R, Watts RW, and Reeve J. Treatment of type 1 Gaucher's disease affecting bone with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (pamidronate). *Q J Med* 1991; 79:503–515.
162. Ciana G, Cuttini M, and Bembi B. Short-term effects of pamidronate in patients with Gaucher's disease and severe skeletal involvement. *N Engl J Med* 1997; 337:712.
163. Poll LW, Dahl S vom, Koch J-A, Börner D, Willers R, Cohnen M, Jung G, Scherer A, Niederau C, Häussinger D, and Mödder U. Morbus Gaucher: Analyse der Knochenmarkveränderungen in der MRT während Enzyersatztherapie. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173:931–937.
164. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, and Zimran A. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *The American Journal of Medicine* 2002; 113:112–119.
165. Verderese CL, Graham OC, Holder-McShane CA, Harnett NE, and Barton NW. Gaucher's disease: a pilot study of the symptomatic responses to enzyme replacement therapy. *J Neurosci Nurs* 1993; 25:296–301.

166. Niederau C, Holderer A, Heintges T, and Strohmeyer G. Glucocerebrosidase for treatment of Gaucher's disease: first German long-term results. *Journal of Hepatology* 1994; 21:610–617.
167. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, and Norman DK. Quality of Life Assessment in Adults with Type 1 Gaucher Disease. *Quality of Life Research* 1999; 8:263–268.
168. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, and Elsas LJ. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res* 1998; 7:521–534.
169. Deibener J, Kaminsky P, Jacob C, Dousset B, Klein M, and Duc M. Enzyme replacement therapy decreases hypergammaglobulinemia in Gaucher's disease. *Haematologica* 1998; 83:479–480.
170. Weinreb NJ, Mistry PK, Rosenbloom BE, and Dhodapkar MV. MGUS, lymphoplasmacytic malignancies, and Gaucher disease: the significance of the clinical association. *Blood* 2018; 131:2500–2501.
171. Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. 2017.
172. Zimran A, Elstein D, Kannai R, Zevin S, Hadas-Halpern I, Levy-Lahad E, Cohen Y, Horowitz M, and Abrahamov A. Low-dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: effects of age, sex, genotype, and clinical features on response to treatment. *Am J Med* 1994; 97:3–13.
173. Beutler E, Kay A, Saven A, Garver P, Thurston D, Dawson A, and Rosenbloom B. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 1991; 78:1183–1189.
174. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, Mankin HJ, Murray GJ, Parker RI, Argoff CE, Grewal RP, and Yu K-T. Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency — Macrophage-Targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1464–1470.

175. Fallet S, Grace ME, Sibille A, Mendelson DS, Shapiro RS, Hermann G, and Grabowski GA. Enzyme Augmentation in Moderate to Life-Threatening Gaucher Disease. *Pediatr Res* 1992; 31:496–502.

176. Pastores GM, Sibille AR, and Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993; 82:408–416.

177. van Breemen MJ, de Fost M, Maas M, Wiersma MG, Hollak CEM, Poll LW, vom Dahl S, Boot RG, and Aerts JMFG. Different dose-dependent correction of MIP-1 β and chitotriosidase during initial enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:274–279.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dieter Häussinger für die Aufnahme als Doktorand in den Arbeitskreis seiner Klinik und die Überlassung der Fragestellung.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl und Herrn Prof. Dr. med. Ludger Poll für die gute Zusammenarbeit und Bereitstellung von radiologischen Daten.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Markus Donner, der mich während der Bearbeitung meiner Dissertation durch einen offenen und zielorientierten fachlichen Austausch unterstützt hat, für die hervorragende Betreuung und kritische Durchsicht der vorliegenden Dissertation.

Mein Dank geht an Frau Dr. Veronika Müller vom Forschungszentrum Jülich für die statistische Beratung.

Herrn Prof. Dr. med. Fritz Boege und Herrn Dr. med. Derik Hermsen vom Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik danke ich für die Überlassung der Umrechnungsalgorithmen historischer Messgrößen.